

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

145

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre AUTISSIER

Né à Issoudun (Indre), le 15 juin 1903

Ancien interne de l'Hôpital de St-Denis

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

ACCIDENTS SANGUINS

POST-ARSÉNOBENZOLIQUES

Président : M. ÉMILE SERGENT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1931

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre AUTISSIER

Né à Issoudun (Indre), le 15 juin 1903
Ancien interne de l'Hôpital de St-Denis

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

ACCIDENTS SANGUINS

POST-ARSÉNOBENZOLIQUES

Président : M. ÉMILE SERGENT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1931

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale . .	GRÉGOIRE.
Physiologie.	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHIERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.	Léon BERNARD.
Professeurs sans chaire.	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 N Physiologie.
 AUBERTIN . . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) . . Pathologie médicale.
 BROCCQ. Pathologie chirurgicale
 BRULÉ Pathologie médicale.
 CADENAT. Pathologie chirurgicale
 CATHALA. Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale;
 DOGNON. Physiologie.
 DONZELOT. . . . Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY. Urologie.
 GARNIER. Pathologie expérimentale
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER. . . . Pathologie chirurgicale
 GIROUD Histologie.
 HARVIER. Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 HUTINEL Pathologie médicale.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri) Chimie biologique.

MM

LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
 LEMAITRE Oto-rhino-laryngologie.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 LEVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 MILLOT Histologie
 MONDOR. Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE. Pathologie chirurgicale
 MULON. Histologie.
 OBERLING Anatomie pathologique,
 OLIVIER Anatomie.
 PIÉDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU. Pathologie chirurgicale.
 RICHT. Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉZARY. Dermatologie et Syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VERNE. Histologie.
 VIGNES Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET Pharmacologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique

MM.

NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 RETTERER Histologie.
 ZIMMERN Physiologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI. . . .	Clinique médicale.	HEITZ-BOYER.	Clinique chirurgicale.
CHIRAY. . . .	Clinique médicale.	MATHIEU . . .	Clinique chirurgicale.
DEBRÉ	Clinique médicale.	MOCQUOT. . .	Clinique chirurgicale.
DUVOIR. . . .	Clinique médicale.	PROUST. . . .	Clinique chirurgicale.
FIESSINGER. .	Clinique médicale.	SCHWARTZ. . .	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique méd.	LE LORIER . . .	Clinique chirurgicale.
BASSET. . . .	Clinique chirurgicale.	LEVY-SOLAL . .	Clinique obstétricale.
CHEVASSU . .	Clinique chirurgicale.	METZGER. . . .	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT		Education physique
LEDOUX-LEBARD		Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MES FRÈRES

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR OURY

Ancien chef de Clinique à la Faculté

*Qui nous a inspiré cette thèse et
a bien voulu nous guider dans notre
travail.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SERGENT

Officier de la Légion d'honneur
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

A MES MAITRES

DANS LES HOPITAUX DE PARIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR ARCHAMBAUD

A MONSIEUR LE DOCTEUR DE WADDER

A MONSIEUR LE DOCTEUR WALSER

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES ACCIDENTS SANGUINS
POST-ARSÉNOBENZOLIQUES

INTRODUCTION

Tous les syphiligraphes ont eu l'occasion d'observer à la suite d'injections d'arsénobenzène des accidents sanguins de gravité variable.

Et quoique leur fréquence ne soit pas considérable, par rapport aux injections pratiquées, leur importance nosographique est grande et mérite qu'on s'en occupe.

Les arsénobenzènes ont vu ces dernières années croître leur domaine de jour en jour ; réservés autrefois aux spécialistes seuls, ils sont passés maintenant dans l'armement thérapeutique courant du praticien, tant comme médication antisyphilitique, que comme médication anti-infectieuse générale et locale.

Septicémie, infection puerpérale, abcès du poumon, gangrène pulmonaire, angine de Vincent sont toutes des affections bénéficiant avantageusement de ce traitement ; ce qui justifie d'autant l'étude que nous désirons faire au point de vue clinique, patho-

génique et thérapeutique de l'action hémotoxique de ces composés.

Ces accidents sanguins ont été exclusivement signalés, et il est intéressant de le noter, au cours de traitements dans lesquels les arsénicaux organiques utilisés possédaient toujours dans leurs molécules le radical benzène :

L'arsénobenzol ou Salvarsan ou 606 d'Ehrlich :

Dichlorhydrate de dioxy-diamino-arsénobenzol, le plus ancien de ces composés et aussi le plus toxique, il est d'ailleurs de moins en moins employé, remplacé par le

Novarsénobenzol ou néosalvarsan ou 914 d'Ehrlich :

Diamino-dioxy-arsénobenzol sulfoxylate de soude.

Le sulfarsénobenzol ou sulfotréparsénan :

sel sodique du mono méthylsulfonate de dioxy-diamino-arsénobenzol, très employé mais moins actif que le précédent.

Le galyl 1116 de Mouneyrat :

Tetra oxy-diphosphamino-diarsénobenzol.

Le Luargol ou 102 de Danysz :

Sulfate de dioxy-amino-arsénobenzolate de bromure d'argent et d'antimonyle.

L'Eparséno ou 132 de Pomaret :

Amino-arsénophénol.

n'est plus guère utilisé.

De ces divers arsénobenzènes, le novar est certes

le plus incriminé, mais il faut tenir compte de son emploi beaucoup plus courant et peut-être aussi de la voie d'introduction du médicament, qui est veineuse alors qu'avec le sulfar et l'éparséno par exemple, on utilise les autres voies parentérales ; l'action médicamenteuse est donc moins rapide et moins brutale.

Nous n'avons nullement l'intention de faire œuvre originale, le but que nous recherchons est uniquement de faire une synthèse des travaux déjà parus, de rapporter et de commenter les observations les plus intéressantes que nous avons pu réunir ; et nous nous tiendrons pour satisfait si nous avons pu rendre dans notre exposé, un peu plus claire cette question si complexe des accidents sanguins post-arsénobenzoliques.

Nous avons été guidé dans ce travail par notre ami le Dr Oury, nous tenons à lui exprimer ici notre reconnaissance.

HISTORIQUE

Les premières observations parues sur les accidents sanguins dus à la thérapeutique arsénobenzolique ont trait à des cas bénins.

En 1910 Jadassohn signale au Congrès de médecine de Berne un cas d'hémorragie et de purpura à la suite d'un traitement par le 606.

Brauer en 1912 rapporte 3 cas de purpura hémorragique chez des malades traités par le 606.

En France à cette date des observations analogues furent publiées par Nicolas et Montot et par Guéniot dans sa thèse.

Langerin, Brulé et Marie décrivent en 1916 de l'anémie transitoire chez des syphilitiques traités par le néosalvarsan.

Leredde rapporte en 1919, les deux premiers cas mortels de purpura hémorragique et attire l'attention sur le caractère grave que peuvent prendre les accidents hémotoxiques post-arsénobenzoliques.

Moore et Fooley montrent en 1920 l'action destructive du 606 sur la moelle osseuse.

Lévy Fränckel met en évidence des syndromes splénomégaliques avec anémie grave chez des syphilitiques traités.

Enfin Abatucci, Esbach, Millian et Boutelier dans sa thèse publient cette même année des accidents de même ordre.

Un travail documenté paraît dans le *Bruxelles Médical* en 1921, à la suite d'un cas d'intolérance post-arsénobenzolique à type purpurique présenté à la société Belge de Dermatologie et de syphiligraphie.

De Massary signale à la même époque un cas d'anémie pernicieuse survenue chez un malade traité par le Novar.

C'est également en 1921 que Flandin et Tzanck frappés par le fait que les seringues et les aiguilles servant aux injections d'arsénobenzène ne sont jamais le siège de coagulation sanguine, pratiquent des recherches expérimentales et mettent en lumière les propriétés anticoagulantes des arsénobenzènes vis-à-vis du sang, tant *in vitro* qu'*in vivo*. Ils constatent en effet que des doses minimes déterminent un retard appréciable de la coagulation, et que des doses élevées rendent l'incoagulabilité persistante.

En 1922 dans la *Presse Médicale*, Oury et Rabut publient deux observations de purpura hémorragique mortel post-arsénobenzolique ; ils signalent chez leurs deux malades une leucopénie sensible et insistent sur l'existence d'une formule leucocytaire inversée, celle-ci tournant à la mononucléose.

Ils concluent dans leur exposé au rôle prépondérant du noyau benzénique, dans la genèse des accidents sanguins observés.

Depuis sont parus d'assez nombreux travaux :

P. E. Weil et Isch Wall en 1923 démontrent l'association dans les troubles hématiques constatés des deux syndromes hémogéniques et hémophiliques ; ils donnent à ce syndrome intermédiaire le nom d'hémogéno-hémophilie et traitent cette affection par les transfusions répétées.

Nicolas, Gaté et Lebœuf publient dans les *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie* un cas de purpura aigu hémorragique.

Dans la même revue Vedel et Mlle Giraud rapportent une observation d'anémie pernicieuse aplastique avec hémorragie, purpura et atteinte hépatique.

Daviot, Giorgades consacrent leur thèse à l'étude des purpuras post-arsénobenzoliques.

En Angleterre Annyl Davies et Millauby recherchent l'action anticoagulante des arsénobenzols sur le sang.

En 1925 de nouveaux cas de purpura et d'anémie sont publiés en Italie par Makocki, en Belgique par Ferond, en Angleterre par Buist, en France par Chambon à Montpellier.

C'est en 1926 que le Professeur Widal et Mme Bertrand Fontaine, rapportent à la Société médicale des hôpitaux un très curieux cas d'anémie aplastique grave associée à un syndrome purpurique réalisant le tableau clinique d'une leucémie aiguë — survenue à la suite d'injection de Novar, — tel est le titre de leur communication ; ils remarquent que l'affection

présentée par leur malade ressemble par l'angine nécrotique, les ecchymoses, les hémorragies, la polyadénopathie, à une leucémie aiguë, mais constatent une leucopénie très marquée comme Oury et Rabut dans leurs deux observations.

La même année, Aubertin, étudiant les accidents sanguins post-arsénobenzoliques dans le *Monde Médical*, rapproche certains cas de la très curieuse maladie décrite par Schultz, l'agranulocytose (d'origine purement infectieuse pour cet auteur) et émet l'idée qu'il s'agit non pas d'une entité morbide mais d'un syndrome pouvant compliquer aussi bien diverses infections septicémiques, que certaines intoxications.

De nouvelles publications sont encore faites : par Lespinne et Ferond en 1927 ;

Par Guth en Allemagne, Boccage et Filiol en France en 1928,

En 1929 d'assez nombreuses communications sont analysées à la Société médicale des hôpitaux de Paris, par le Professeur Gougerot, Mme Pouzin-Malègue, Gaté et Rousset, Jacquelin, Célice et Langlois; Mouquin et Fleury, Perrin de Nantes ; elles ont toutes trait à l'agranulocytose post-arsénobenzolique.

Enfin le dernier travail paru à notre connaissance a été publié par le Professeur Aubertin dans les *Annales de Médecine* au début de cette année et concerne également l'agranulocytose.

CLASSIFICATION

Il est bien difficile de faire une classification des hémopathies post-arsénobenzoliques, car il s'agit presque toujours de manifestations intriquées et associées ; il est d'ailleurs intéressant de remarquer qu'aucune autre intoxication, sauf celle par le benzol n'est capable de déterminer des troubles sanguins aussi complexes.

Tout essai de division ne peut donc être qu'une coupure artificielle qui ne correspond pas exactement à la réalité des faits ; mais elle est cependant nécessaire pour la netteté de l'exposé.

Nous basant sur la prédominance d'un des syndromes pendant une phase plus ou moins longue de l'évolution, ce qui est d'ailleurs habituel, nous nous sommes crus autorisés à ranger en quatre groupes, ces divers accidents :

- 1^o Les hémorragies isolées ;
- 2^o Les purpuras, ou hémogéno-hémophilie ;
- 3^o Les anémies ;
- 4^o L'agranulocytose.

Cette classification factice que nous avons dû adopter a d'ailleurs été suivie, plus ou moins complètement par les différents auteurs qui se sont intéressés à la question.

HÉMORRAGIES ISOLÉES

Survenant au cours d'un traitement antispécifique les hémorragies sont un signal symptôme de grosse importance qu'il ne faut pas négliger.

Peu graves en elles-mêmes, parce que peu abondantes et passagères, elles peuvent être le prélude d'accidents sérieux et même mortels. Leur apparition contre-indique donc d'une façon absolue la continuation du traitement arsénobenzolique.

Ces hémorragies sont généralement spontanées et prennent naissance au niveau des muqueuses.

Tantôt il s'agit d'un malade qui en cours de traitement est pris d'épistaxis ou de gingivorragies peu abondantes auxquelles il ne prête pas attention et qu'il attribue à un traumatisme (effort violent pour se moucher ou brossage trop énergique de la dentition) ; elles demandent donc à être recherchées ;

D'autres fois c'est une femme qui se plaint de règles prolongées ou de métrorragies.

Parfois, mais plus rarement, le malade a été effrayé de constater la présence de sang dans ses selles ; ou bien c'est un vieil hémorroïdaire qui s'inquiète peu de voir réapparaître ses rectorragies.

Tantôt enfin ce peut être une hémoptisie, survenant chez un tuberculeux latent, qui est alors le

premier signe révélateur de l'affection ; il est utile de rappeler à ce sujet la notion classique de l'action congestive de l'arsenic chez les bacillaires.

Tels sont les différents aspects que peuvent prendre ces hémorragies solitaires ; nous en rapportons ici trois observations que nous avons recueillies dans les différentes publications réunies par nous.

OBSERVATION I (Rabut et Oury).

Mme X... En traitement à la consultation de M. Hudelo pour syphilis, subit plusieurs séries d'injections de novar. Au cours d'une de ces séries, elle présente pendant plusieurs semaines des métrorragies abondantes.

Hospitalisée dans un service de chirurgie, il n'a été décelé aucune lésion utérine ou annexielle.

Mais du fait de la suspension du traitement, les règles reprirent leur régime normal.

Hésitant à mettre sur le compte des arsénobenzènes, ces hémorragies, le traitement arsenical est repris et les métrorragies réapparaissent de nouveau.

Arrêt du traitement par le novar, qui est remplacé par un traitement mercuriel, et les hémorragies disparaissent définitivement.

Le sang de la malade examiné 3 semaines après la suppression du traitement arsénobenzolique n'a montré aucun trouble de la coagulation ou du saignement, troubles qui pouvaient exister au moment du traitement.

La preuve de l'origine de ces hémorragies semblait ainsi faite de façon certaine.

OBSERVATION II (P. E. Weill et Isch. Wall).

M. X... Aortique traité par 914, a subi 4 cures, est traité 6 mois après la dernière par 132, intramusculaire.

Supporte bien 18 piqûres.

Le jour de la 19^e piqûre il est renversé par une voiture et présente un hématome dans la région fessière qui s'infecte secondairement ; incisé il saigne en nappe plusieurs jours, et le malade présente en outre une hématurie persistante et des épistaxis à répétition.

L'examen du sang montre quelques troubles peu intenses dans la coagulation et le saignement.

OBSERVATION III (Bensaude et Oury).

M. B..., est adressé à l'hôpital Saint-Antoine, salle Chomel.

Homme de 35 ans, jusque-là bien portant, mais au cours d'un traitement pour plaque muqueuse par novarséno-benzol, il fait une brusque hémorragie rectale.

C'est un malade qui présente un tableau de collapsus hémorragique, il est pâle, asthénique.

En quarante-huit heures l'hémorragie reprend trois fois malgré le traitement institué.

On décide une rectoscopie, l'ampoule rectale est distendue par des caillots sanglants.

La muqueuse étant détergée on constate la présence d'un bourrelet hémorroïdaire, avec une ampoule veineuse ulcérée; le malade traité guéri rapidement.

Cette observation doit être rapportée avec plus de restriction, car il existait chez ce malade une cause importante d'hémorragie, le volumineux bourrelet hémorroïdaire. Il n'en est pas moins vrai cependant qu'avant l'époque où le malade eut à subir le traitement antispécifique il n'avait jamais présenté de rectorragies; il semble donc logique d'incriminer là encore la thérapeutique arsénobenzolique, dans la genèse de cet accident.

PURPURA

Survenant au cours du traitement de la syphilis le purpura est une des manifestations hémopathiques qui ont été le plus étudiées au cours de ces dernières années, tant du point de vue clinique que du point de vue biologique.

Les accidents purpuriques post-arsénobenzoliques ont une importance et une gravité très variables : mais aussi variées que soient les formes cliniques observées, elles possèdent cependant de nombreux points communs, et c'est à ceux-ci que l'on doit de pouvoir les classer en deux catégories bien différentes par leur sémiologie, leur évolution et leur pronostic :

Le purpura simplex ;

Le purpura aigu hémorragique.

Purpura simplex.

C'est un groupe où peuvent entrer des faits très disparates unis par un seul trait commun important, la bénignité de leur évolution et l'absence de troubles de l'état général, avec un minimum de signes d'intolérance aux arsénobenzènes.

Schématiquement on peut distinguer deux grands groupes, suivant que le purpura s'accompagne ou non d'hémorragie :

a) Purpura simplex sans hémorragie.

C'est la forme la plus fruste constituée par des taches rouges violacées, en placards plus ou moins étendus, variant de la grandeur d'une tête d'épingle à une lentille, ne s'effaçant pas à la pression, surtout localisés aux membres inférieurs, mais pouvant être disséminés sur tout le corps.

Parfois les pétéchie sont confluentes et groupées en placard ecchymotiques disséminés sur le tronc les jambes et la face. Ces accidents apparaissent parfois après une seule injection de 0 gr. 15 ou de 0 gr. 30 de novar par exemple ; en général ils disparaissent en quelques jours sans laisser de trace, même dans certains cas les injections ont été continuées malgré le purpura, et la guérison est survenue.

Ces accidents purement cutanés ne s'accompagnent ni d'hémorragie des muqueuses, ni d'anémie, ni de fièvre.

Dans quelques cas exceptionnels toutefois, on a noté des douleurs articulaires et un léger œdème malléolaire, phénomène qui on le sait accompagne souvent le purpura rhumatoïde.

Les troubles hématologiques sont minimes mais se manifestent toujours cependant, si on fait un examen minutieux.

b) Purpura simplex avec hémorragies.

Des hémorragies légères (épistaxis, gingivorragies, ménorragies) accompagnent le purpura qui paraît un peu plus marqué mais conserve néanmoins tous les caractères énumérés dans la forme précédente.

Indistinctement hémorragies ou purpura peuvent survenir les premiers, parfois même ils apparaissent simultanément. Ces cas sont relativement bénins et au bout de peu de temps après l'arrêt du traitement, les hémorragies diminuent, le purpura disparaît et tout rentre dans l'ordre.

Purpura aigu hémorragique

Totalement différent des précédents par le caractère de gravité qu'il présente très rapidement.

Il survient soit d'emblée, soit le plus souvent après l'apparition d'un purpura discret ou d'une hémorragie isolée dont le médecin n'a pas tenu compte, pour cesser le traitement arsénobenzolique, ou bien encore, après des signes divers d'intolérance (érythème, ictère, crise nitritoïde).

Les manifestations cutanées s'accroissent, ce qui n'était qu'une pétéchie devient une volumineuse ecchymose.

Les hémorragies augmentent d'abondance, ce sont des gingivorragies continuelles, s'accompagnant d'ulcération des gencives qui suppurent et rendent l'haleine fétide, des épistaxis à répétition, des hématuries, des métrorragies ; le malade saigne

par toutes ses muqueuses, le moindre traumatisme détermine de volumineux hématomes qui, si on les incise, saignent en nappe sans interruption.

A ces hémorragies externes peuvent venir s'ajouter des hémoséreuses, soit au niveau de la plèvre, soit du péritoine, soit enfin de séreuses articulaires.

L'état général du malade devient rapidement grave, la fièvre s'élève, la langue est sèche, les urines rares et albumineuses ; il tombe dans l'ataxoadynamie, le foie et la rate sont gros, il existe même parfois un ictère concomittant marquant l'atteinte hépatique.

Les altérations des divers éléments du sang sont importantes ; c'est d'abord une diminution plus ou moins notable du nombre des globules rouges, tant par hémorragie que par destruction des érythrocytes.

La série blanche n'est elle-même pas indemne, et l'on constate une forte leucopénie avec inversion de la proportion des poly et des mononucléaires.

Le nombre des plaquettes sanguines est considérablement diminué avec comme conséquence l'irrétractilité du caillot, et l'augmentation du temps de saignement qui est généralement supérieur à une demi-heure, dépassant parfois une heure.

C'est cette thrombopénie qui constitue la lésion essentielle du purpura, celui-ci étant avant tout la traduction d'une maladie des plaquettes.

Le temps de coagulation est lui aussi très pro-

longé, et celle-ci se fait suivant le type plasmatique.

En somme ces troubles participent à la fois de l'état hémogénique et de l'état hémophilique, ils constituent une association de ces deux grandes diathèses hémorragiques, et c'est avec juste raison que P. E. Weil a qualifié ce syndrome sanguin d'hémogéno-hémophilie. Ce groupement se fait en des proportions variables mais dans la majorité des cas ce sont les stigmates de l'hémogénie qui prédominent.

L'évolution est beaucoup plus sérieuse que dans les formes précédentes ; la mort est habituelle, mais la guérison peut survenir, surtout si l'on a institué le traitement approprié dont la base est la transfusion sanguine.

La majorité des malades observés avaient présenté des prodromes nets ; petites hémorragies, taches purpuriques minimes, etc... ; tous symptômes qui doivent être considérés comme des signaux d'alarme et qui commandent :

1° Un examen hématologique pour établir la tolérance du sujet vis-à-vis des composés arsénobenzoliques.

2° La cessation immédiate du traitement anti-spécifique.

Dans ce cadre, entrent les observations de Rabut et Oury que nous rapportons ici, et auxquelles nous avons joint une observation prise dans le service du docteur Louste, ainsi que quelques autres puisées dans les différents travaux publiés.

OBSERVATION I (Boutelier).

Mme C... Louise, 40 ans.

A eu la syphilis en 1908.

A suivi traitement anti-spécifique en novembre 1918 jusqu'en janvier 1919, constitué par une série de novarsenobenzol.

On laisse à la malade 20 jours de repos, et on reprend le traitement en faisant successivement :

0 gr. 45 le 12 février 1919.

0 gr. 60 le 1^{er} mars 1919.

0 gr. 60 le 8 mars 1919.

0 gr. 60 le 23 mars 1919.

Le 24, la malade remarque sur la langue un petit point noir et ses gencives saignent.

Le 25, elle ne se plaint de rien.

Le 26, la malade remarque :

1^o De nombreuses taches sur la langue et la face interne des joues ;

2^o Des taches ecchymotiques sur les membres et sur le corps.

A l'examen on note :

1^o Des taches ecchymotiques au niveau des genoux, du flanc droit et du flanc gauche, des avant-bras, des bras et de la face interne des mains ;

2^o Des lésions buccales.

a) Sur la langue : des papules noirâtres sur la face dorsale les bords et la pointe ;

b) Sur les joues : faces internes, lésions analogues ;

c) Sur la voûte palatine et le voile : piqueté hémorragique.

La malade a eu ses règles le 24 date à laquelle elles devaient se produire normalement ; mais elles ont été beaucoup plus abondantes qu'à l'ordinaire, elles ont duré 4 jours alors qu'habituellement elles duraient un jour ou deux.

En janvier 1920. On la remet au novar. Elle reçoit successivement :

o gr. 30 le 20 janvier 1920.

o gr. 15 le 25 janvier 1920.

o gr. 15 le 28 janvier 1920.

o gr. 15 le 1^{er} février 1920.

Aussitôt après la dernière injection se produisent des nausées, des frissons, des vomissements, de la céphalée.

Puis peu de temps après, des hémorragies gingivales abondantes et des métrorragies.

Le lendemain on constate des taches purpuriques peu abondantes, dispersées sur tout le corps de la dimension d'une tête d'épingle à celle d'une lentille.

Au niveau des muqueuses jugales et linguales on constate également quelques taches purpuriques.

Le 3 février 1920, l'amélioration est notable, les taches cutanées sont en voie de décroissance, et les taches buccales ont disparu.

Il n'existe plus d'hémorragies gingivales, mais les métrorragies persistent ; la malade qui n'était plus réglée depuis la dernière éruption de purpura ne sait si ces pertes correspondent aux règles normales ; elle avait perdu quelques gouttes de sang seulement, 3 semaines auparavant.

Globules rouges.....	5.440.000
Globules blancs.....	6.200
Grands mononucléaires.....	20 %
Lymphocytes	15,2 %
Polynucléaires neutrophiles...	63,8 %
Polynucléaires éosinophiles...	1 %

Coagulation du sang en tube capillaire 10 à 12 secondes.

Le 4 février les taches purpuriques s'effacent progressivement.

OBSERVATION II (Rabut et Oury).

M. B... (Etienne), tourneur en bois.

Le 1^{er} juin 1921, ce malade vient consulter dans le service de M. le professeur Claude, à l'hôpital Saint-Antoine, pour un tabès des plus typiques : ataxie des membres inférieurs, douleurs fulgurantes, abolition de tous les réflexes tendineux, signe d'Argyll. Robertson, maux perforants plantaires, rétention d'urine légère. Wassermann positif dans le sang et le liquide céphalo-rachidien.

Le malade retrace facilement son histoire pathologique :

Chancre induré mal soigné à l'âge de 21 ans.

De 1890 jusqu'en 1919. aucun accident spécifique et aucun traitement.

En 1919, le malade ressent les premières douleurs fulgurantes ; on lui fait quelques piqûres intra-musculaires dont il ne peut préciser la nature.

En 1920, apparition de légers troubles de la marche, pour lesquels on pratique quelques injections intraveineuses dont la nature nous est restée inconnue.

En présence de cette histoire clinique des plus nettes et après avoir vérifié l'intégrité des divers appareils :

Appareil cardio-vasculaire (T. A. : 15/7 au Vaquez).

Appareil respiratoire.

Appareil hépatique.

Appareil rénal (pas d'albumine dans les urines)

Le traitement spécifique est immédiatement institué.

Le malade reçoit une première série d'injections de novarsenobenzol du 3 juin au 15 juillet 1921, dont le total atteint 3 gr. 5 réparti par doses de 0 gr. 30, 0 gr. 45, 0 gr. 45, 0 gr. 60, 0 gr. 60, 0 gr. 75.

Légèrement amélioré par le traitement qu'il a d'ailleurs fort bien supporté, le malade est remis aux injections arsenicales vers le 1^{er} septembre et reçoit à nouveau 3 gr. 15 de novarsenobenzol de septembre jusqu'au 15 octobre environ.

Le malade est à nouveau revu à la consultation du Professeur Claude au début de décembre 1921.

L'amélioration persiste mais toujours très légère. C'est dans de telles conditions qu'une troisième série arsenicale est reprise le 21 décembre.

De semaine en semaine le malade reçoit 0 gr. 15, 0 gr. 30, 0 gr. 45, 0 gr. 45 de novarsenobenzol. Jusqu'au 30 janvier le malade a parfaitement supporté ces injections ; à aucun moment les urines ne contiennent d'albumine : pas une seule fois au cours de l'une quelconque des 17 injections reçues, le malade n'accuse le moindre malaise.

Le 2 février, le malade vient dans le service pour y recevoir une nouvelle piqûre. Vers 10 h. 1/2, on lui injecte 0 gr. 60 de novarsenobenzol. L'injection est fort bien sup-

portée et le malade rentre chez lui comme de coutume.

Cependant il s'étend sur son lit, car il a remarqué que les injections de 15, 30, 45 lui permettent d'aller à son travail tandis que les doses de 60 et 75 centigrammes, le fatiguent, provoquent un peu de fièvre et l'obligent à se reposer jusque vers 5 heures de l'après-midi.

C'est dans de telles conditions que 3 heures après la piqûre sans aucun phénomène prodromique, le malade a une gingivorragie assez importante. Un tamponnement qu'un pharmacien lui fait arrête l'hémorragie. Le malade se couche mais le soir constate des urines sanglantes.

La nuit est calme. Le lendemain matin en se levant, le malade remarque des taches violacées sur la peau et vient à l'hôpital dans le service pour montrer cette éruption.

Le 3 février admis dans le service, le malade est pâle, très fatigué.

Sur toute la surface des téguments on aperçoit de très nombreux éléments purpuriques. Les uns en macules ovales nettement limitées, les autres en larges ecchymoses.

Au niveau des muqueuses, on constate des lésions de même ordre. De multiples papules purpuriques, au nombre de 6 à 10, forment des saillies très marquées à la face dorsale et aux bords de la langue (ces papules donnent l'aspect de grosses têtes de clous noirs et qui auraient été enfoncées dans le corps charnu).

La muqueuse jugale droite est occupée par un large placard ecchymotique à surface irrégulière et qui lui donne un aspect truffé.

Notons encore une hémorragie sous-conjonctivale de l'œil gauche.

En même temps réapparaît une gingivorrhagie prolongée et abondante : ce sont des crachements mêlés de mucosités et de sang qui se prolongeront durant toute la journée.

L'examen des organes ne décèle aucune lésion notable.

Les bruits du cœur sont légèrement accélérés, mais normaux. Pouls 80. Tension artérielle 15/9 (Pachon). La température reste normale.

L'appareil pulmonaire est normal.

Le malade ne présente aucun trouble digestif ; pas de vomissements, le foie est normal à la percussion et à la palpation.

Le malade urine assez abondamment. Pas d'albumine, ni d'urobiline.

Les 4 et 5 février, l'état reste sans changement notable.

Les éléments purpuriques cutanés et muqueux persistent sans que rien apparaissent de nouveau.

Les gingivorrhagies persistent.

Cependant l'état général paraît plus satisfaisant, le malade est moins fatigué, les traits sont moins tirés, la tension est toujours normale, les urines sont abondantes (1 l. 500 gr.).

Le 6 février, de nouvelles hémorrhagies font leur apparition : 3 hématoméses de sang brun sépia se produisent au cours de cette journée. Une hématurie se produit qui ne modifie en rien le degré de la diurèse.

Cependant le purpura pâlit au niveau de nombreux éléments cutanés, tandis que la température a tendance à s'élever aux environs de 38.

Le 7 et le 8 février, état stationnaire.

Le 9 février le malade est beaucoup plus fatigué, les tégu-

ments présentent une pâleur plus marquée, les muqueuses se décolorent ; le malade redoute le moindre mouvement dans son lit.

Cependant les hémorragies diminuent ; les urines à nouveau plus claires, contiennent encore du sang.

Le 10 février, durant les dernières 24 heures, l'état s'est considérablement aggravé. Le malade est affalé dans son lit immobile, car le moindre mouvement provoque des vertiges ou des syncopes.

La voix est faible, cassée, mais la lucidité est totalement conservée.

Les téguments présentent une pâleur livide où les macules purpuriques s'atténuent.

Les muqueuses sont très notablement décolorées, tandis qu'au contraire les hémorragies ont diminué.

Le pouls est accéléré à 110, avec une température de 38°.

La diurèse reste aux environs de 1.200 gr. avec hématurie microscopique.

Le foie et la rate sont normaux à la percussion.

C'est dans cet état d'asthénie que le malade meurt dans la nuit du 10 au 11 février.

Examen hématologique. — Au cours de l'évolution de ce purpura, 2 examens de sang ont été pratiqués.

1^o Examen du 7 février :

Temps de coagulation: 25 minutes.

Temps de saignement: 15 minutes.

Coagulation à type plasmatique avec irrtractibilité du caillot.

Globules rouges.....	3.200.000
Globules blancs.....	de 800 à 1.200
(leucopénie considérable).	
Globulins	50 à 60.000

Formule leucocytaire :

Polynucléaires : neutrophile	51 %
— basophile.....	0 %
— éosinophile.....	0 %
Moyens mononucléaires et lymphocytes....	30 %
Grands mononucléaires	19 %
Hémoglobine	75 %

La résistance globulaire n'a pas été recherchée.

2° Examen du 10 février :

Temps de coagulation : 14 minutes.

Temps de saignement : 15 minutes.

Coagulation plasmatique avec irrétractibilité du caillot

Globules	2.500.000
Globules blancs.....	1.000
Hémoglobine	70 %

Traitement. — Durant l'évolution de ce purpura plusieurs thérapeutiques ont été essayées : au début, adrénaline et chlorure de calcium sans effet.

Plus tard hémostyl en injections sous cutanées qui fut très mal supporté et donna lieu à des poussées fébriles passagères avec malaises intenses.

Examen nécropsique (après formolisation, cavité abdominale).

Foie : 1.950 gr., un peu mou, jaune safran.

Rate : 180 gr. très légèrement plus grosse que normale, assez consistante, dépourvue de sa teinte normale et

présentant à la coupe un aspect très pâle, une couleur rose ; elle donne l'impression d'un organe lavé et anémié.

Estomac : à l'ouverture l'estomac contient de gros caillots sanguins, l'organe présente une paroi très épaissie atteignant 10 à 12 millimètres sur presque toute son étendue et une surface entièrement tomenteuse.

Les modifications de la paroi gastrique tiennent à une double lésion : c'est d'une part un revêtement formé de caillots rosâtres, très adhérents, détachables seulement à la pince ; c'est d'autre part la muqueuse proprement dite, qui présente un aspect chagriné presque encéphaloïde.

En de nombreux points des zones ecchymotiques très congestionnées, en quelques places des taches noires d'infarctus gastrique.

Intestin : ne présente aucune ulcération, mais est le siège d'une congestion intense ; les tuniques intestinales sont de teinte vineuse.

Reins : petits reins blancs, sclérosés, pesant l'un et l'autre 110 grammes.

Surrénale : normale.

Cœur : normal.

Poumons : nodules caséux sclérosés au sommet gauche. Œdème pulmonaire de la base droite.

Examen histologique. — Rate: Réticulum conjonctif grêle, tissus de soutien insuffisants, mais surproduction d'éléments cellulaires libres.

Lymphocytes embryonnaires et adultes, très nombreux au niveau du corpuscule de Malpighi.

Myélocytes orthobasophiles et granuleux dénotant une réaction myélocytaire de la rate.

Hématies nucléées. Macrophages en petit nombre.

En résumé suractivité fonctionnelle de la rate avec réaction myélocytaire nette, réaction macrophagique peu intense.

L'absence de polynucléaires montre l'absence d'état infectieux.

Foie : pas de lésion du tissu conjonctif, ni de congestion vasculaire. Trabécules hépatiques hyperplasiés, et espacés, intertrabéculaires très resserrés.

Infiltration pigmentaire intertrabéculaire généralisée à toute la glande.

Rein : congestif sans grosse lésion épithéliales, quelques petits foyers diapédétiques, artères glandulaires et intertubulaires thrombosées, athéromes des grosses artères.

Estomac : destruction de la couche endothéliale. Infiltration lymphocytaire très nette des espaces interglandulaires dénotant une inflammation aiguë.

OBSERVATION III (Rabut et Oury).

M. R..., 48 ans.

Le 19 octobre 1921, vient nous consulter, porteur d'un chancre syphilitique typique du sillon balano-préputial.

Il n'y avait pas chez ce malade d'antécédents pathologiques notables.

En l'auscultant, nous ne trouvons rien au cœur, ni aux poumons.

Sa tension au Vaquez est de 15-10 ; l'examen montre l'absence d'albumine.

Après avoir pratiqué cet examen général de notre malade, nous commençons une cure d'attaque par le novarsénobenzol intra-veineux.

Le lendemain de la première injection (0 gr. 15), le malade accuse de la lourdeur de la tête. Nous montons cependant à 0 gr. 30 pour la 2^e injection mais avec ingestions de XX gouttes d'adrénaline en solution au millième.

Il n'y a pas d'incident, ce qui nous permet de faire successivement des injections de 0 gr. 45 à 0 gr. 60, 0 gr. 75. Cette dernière injection, en dépit de l'adrénaline, est suivie le lendemain de céphalée. Nous décidons alors de ne pas dépasser la dose de 0,75 qui est renouvelée 3 fois. Notre malade a donc reçu au cours d'une première série 4 gr. 50 de novarsénobenzol en 6 semaines.

Après un mois de repos nous entamons une seconde série identique à la première et au cours de laquelle nous notons à plusieurs reprises des traces indosables d'albumine, qui d'ailleurs n'existent plus à la fin du traitement.

Lors de la dernière injection, le malade qui a paraît-il l'habitude de se frotter journellement la bouche avec sa brosse à dents, nous dit s'être écorché la veille le palais, au cours d'un nettoyage énergique.

Nous trouvons, en effet, à l'endroit indiqué quelques taches ecchymotiques, mais étant donné le récit du malade, nous n'y attachons aucune importance, et pratiquons l'injection.

Le lendemain (le 8 mars) notre malade vient nous trouver pour nous signaler un saignement de nez, qui l'a gêné toute la nuit. Nous le tranquillisons, après lui avoir fait de la compression, mais au bout de 24 heures le malade revient saignant encore.

Nous l'adressons alors à notre collègue Aubin, qui trouve une hémorragie en surface au niveau de la cloison, et fait à ce niveau une cautérisation. L'épistaxis s'arrête quelque temps, mais ne tarde pas à réapparaître. De nouvelles cautérisations, de nouveaux tamponnements restent sans succès en dépit d'une thérapeutique générale par l'hémostyl et le chlorure de calcium. Notre malade s'inquiète, son teint se plombe.

Le 18 mars, nous l'hospitalisons à Saint-Louis, avec un épistaxis persistant depuis dix jours et un état général déficient, qui va baisser rapidement, tandis qu'apparaîtront des phénomènes nouveaux. Non seulement l'épistaxis continue, mais il se forme au niveau du siège des injections sous-cutanées d'hémostyl de larges hématomes qui s'étendent progressivement. Quelques ecchymoses se forment en même temps en peau saine. D'autre part la température est élevée et reste au-dessus de 39°.

Le 19 mars, on note une ecchymose palpébrale. Le 20 le malade dit ne plus voir de ce côté, où il a sans doute fait une hémorragie rétinienne.

Le 20 mars, le malade devient subconscient. Trémulation. Délire. On décide de tenter une transfusion sanguine.

Le 21 mars, transfusion de 250 cmc. (sang d'une nièce). Le malade qui était dans le coma se réveille.

Frissons violents et prolongés. La température monte à 40°.

Le 22 mars, le malade semble légèrement amélioré : il est conscient, éveillé. La température qui depuis le 18 est restée au-dessus de 39° descend pour la première fois à 38°, le pouls est satisfaisant. L'épistaxis a manifestement diminué.

Le 23 mars, le malade est à nouveau dans le coma, le pouls est petit, presque imperceptible, la température remonte à 40°6. Nouvelle transfusion de 250 cmc. (sang de la femme).

Le 24 mars, après une très légère amélioration consécutive à la deuxième transfusion, le malade meurt dans le coma.

Examen hématologique. — Au cours de l'évolution de ce purpura, deux examens de sang ont été pratiqués.

1^o Examen le 19 mars :

Temps de coagulation : 45 minutes.

Temps de saignement : 30 minutes.

Coagulation plasmatique avec irrtractibilité du caillot :

Globules rouges..... 2.360.000

Globules blancs 1.200

Globulins..... n'ont pas été numérés.

Examen de la résistance globulaire sur le sang total.

Hémolyse partielle : 45 (légère augmentation de la R. G.).

Hémolyse totale : 35.

Pas d'autolysines.

2^o Examen le 22 mars (après la transfusion) :

Temps de coagulation : 27 minutes.

Temps de saignement : au bout de une heure 5 minutes le saignement persistait encore, et on a arrêté l'hémorragie.

Coagulation plasmatique avec irrtractibilité du caillot.

Globules rouges..... 1.800.000

Globules blancs 1.500

Plaquettes..... 60.000

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.....	55 %
Lymphocytes.....	14 %
Grands et moyens mononucléaires.....	31 %

OBSERVATION IV (service Dr Louste)

Mme Doa..., âgée de 27 ans.

La malade est venue consulter à l'hôpital Saint-Louis, porteuse de syphilides secondaires au niveau de la vulve et des cuisses.

Le 16 juillet 1929 elle fut mise immédiatement au traitement novarséno-benzolique avec association au curaloès.

On lui fit du 16 juillet au 10 septembre une première série de 6 gr. 05 de novar. et 9 piqûres de curaloès.

Après un repos de 3 semaines, elle subit du 8 octobre au 10 décembre une deuxième série de 4 gr. 95 de novar. et 9 piqûres de curaloès.

Ces deux premières séries furent très bien supportées, pas le moindre incident ne se produisit ; aussi après un mois de repos lui recommença-t-on une nouvelle série de novar et de curaloès.

Les 3 premières piqûres de novar se passent bien, mais à la quatrième faite le 28 janvier à la dose de 0 gr. 75, les accidents apparaissent.

En rentrant chez elle la malade se sent mal à l'aise, sans appétit ; 2 heures après la piqûre elle veut manger et elle s'aperçoit qu'elle a la bouche pleine de sang.

Elle se couche et reste 2 jours sans manger, et suçant de la glace. Puis elle remarque des taches anormales sur son corps, elle est effrayée et se décide à venir consulter.

Antécédents : Père décédé accidentellement.

Mère, 43 ans, bien portante.

1 frère, 2 sœurs bien portants.

Personnellement :

Elle a une fille de 6 ans bien portante.

A Pâques 1928 elle a fait une colique hépatique suivie d'ictère.

Elle avait d'ailleurs déjà eu plusieurs crises, mais sans ictère, et pour lesquelles elle n'avait pas consulté.

La malade est donc admise à l'hôpital le jour où elle se présente et le 1^{er} février on l'examine.

Elle est pâle, fatiguée. Ses gencives saignent abondamment et sont recouvertes de caillots.

Sur le corps on constate de nombreuses taches purpuriques disséminées partout, mais prédominant sur le thorax, les bras et les jambes.

Au niveau de sa dernière piqûre de novar s'étend un grand placard ecchymotique.

Le reste de l'examen montre un foie un peu gros, débordant légèrement les fausses côtes.

Une rate non perceptible.

La malade est mise au repos absolu ; on lui donne 4 gr. de chlorure de calcium par la bouche et on lui fait une piqûre d'anthéma.

Le lendemain 2 février 1930, même état.

On pratique un temps de coagulation : 23 minutes ; le caillot est irrétractile.

Le temps de saignement est formidablement allongé (la simple piqûre du lobule de l'oreille détermine un écoulement sanguin qui dure 2 jours et demi).

On pratique une numération globulaire qui montre une diminution des globules rouges très accentués et des globules blancs également.

L'examen du sang pratiqué en vue de la possibilité d'une transfusion montre que le sang de la malade appartient au groupe II.

On refait à la malade une piqûre d'Anthéma.

Elle prend XXX gouttes d'adrénaline par la bouche ;

Une piqûre de Cl^2Ca intraveineux ;

Et enfin goutte à goutte rectal sérum glucosé.

Le 3 février, état stationnaire.

Les hémorragies sont arrêtées ; l'état général assez bon.

On continue le traitement précédent.

Du 4 au 6 février les gingivorragies se renouvellent.

La température monte progressivement de $37^{\circ}6$ à $38^{\circ}3$.

Le pouls atteint 120.

La tension artérielle est à 12-8 au Pachon.

Le traitement au Cl^2Ca intraveineux, sérum glucosé rectal, adrénaline, etc... est continué.

Le 7 février apparaissent des métrorragies assez abondantes.

On ajoute au traitement une transfusion de 200 grammes.

Le 8 février, transfusion de 100 grammes.

9 février Idem

Le 10 février. Transfusion de 200 grammes.

Le pouls reste à 120, la température oscille entre $37^{\circ}6$, $38^{\circ}4$ et $38^{\circ}8$.

Le 11 février légère amélioration, on cesse les transfusions.

Aucune modification au reste du traitement.

On a transfusé en tout à cette date 600 grammes de sang, pris à son frère et à son beau-frère.

L'auscultation ne montre rien d'anormal.

La malade n'a pas de subictère.

Le 12 et les jours suivants la malade perd moins de sang, la température s'abaisse à 37°3 le matin, 37°8 le soir.

Le pouls est à 80°.

Le faciès se recolore, la malade se sent mieux.

Mais le 16 les gingivorragies et les métrorragies réapparaissent et continuent les jours suivants.

Le 19 février on fait une nouvelle transfusion, 60 gr.

Le 21 février la malade saignant toujours, transfusion de 200 grammes ; les hémorragies cessent.

Le 27 février, tension artérielle à 14-7 1/2 au Pachon, depuis disparition des hémorragies.

La malade se lève le 18 mars, et a une convalescence normale sans incident.

OBSERVATION V (Nicolas-Gaté, Leboeuf).

M. R... Louis, 22 ans.

Se présente le 9 mars 1921 à la consultation du Professeur Nicolas.

Il a eu en mai 1920 un chancre syphilitique de l'anus, avec adénopathie inguinale, satellite, suivi d'accidents secondaires nets : Roséole, alopecie en clairières, céphalée, pig-

mentation du cou, pas de plaques muqueuses. Ces accidents ont disparu, sauf la pigmentation qui persiste très marquée et permet à elle seule un diagnostic rétrospectif.

On constate en outre une adénopathie cervicale bilatérale et la réaction de Wassermann est positive.

On institue le traitement par intraveineuse de néosalvarsan et on injecte en 4 fois à doses progressives : 1 gr. 50.

Deux mois après la dernière injection, apparaît un ictère accompagné de fièvre élevée et de troubles gastro-intestinaux.

Il revient à la clinique en janvier 1922 et on lui fait une deuxième série d'intraveineuses.

Deux mois après la dernière piqûre le malade se présente à la consultation du Professeur Lannois pour des stomatorragies. On constate à ce moment la présence de taches purpuriques sur la peau et les muqueuses et des hémorragies gingivales et nasales légères.

Ce purpura hémorragique ne dura qu'une douzaine de jours.

Le 21 octobre 1922 le malade se présente de nouveau à la clinique avec un syphilome chancreux tertiaire au niveau du frein ; on lui fait une série de métarsénobenzol.

Onze jours après la 4^e injection de cette troisième série le malade constate des taches rouges disséminées sur la peau. Le 7 décembre 1922 il entre à l'hôpital, présentant une éruption purpurique discrète : pétéchies et ecchymoses prédominant aux membres inférieurs.

Au niveau de la luette et sur la face interne de la joue gauche existent deux petites plaques hémorragiques.

Les ganglions sous-angulo-maxillaires sont engorgés ; les

amygdales ne sont pas hypertrophiées, mais il existe une dysphagie assez marquée.

Le malade présente en outre des hémorragies gingivales, des épistaxis ; ses urines sont légèrement hématuriques.

On note du subictère des conjonctives.

Le foie n'est pas augmenté de volume, ni douloureux.

La rate n'est pas hypertrophiée.

La température est de 39°2 ; le pouls bat à 70, bien frappé, légèrement dicrote. Sa tension artérielle 11 1/2, 5.

L'examen du cœur et des poumons est négatif.

Les réflexes tendineux et pupillaires sont normaux.

La médication suivante est instituée : hémostyl (4 flacons par jour) (chlorure de calcium 4 gr. par jour, cachets de peptone).

Le 11 décembre 1922, premier examen hématologique.

Temps de caogulation (tube à essai) 16 minutes.

Temps de saignement 45 minutes.

Signe du lacet négatif.

Coagulation à type plasmatique avec irrétractilité complète du caillot au bout de 4 jours.

Globules rouges..... 4.867.000

Globules blancs..... 2.000

Globulins..... 24.000

Les pétéchieis sont de plus en plus rares ; on constate une ecchymose au niveau de la face antérieure de la jambe gauche. Quelques éléments purpuriques au niveau du voile du palais ; sur la voute palatine ecchymose assez étendue ; la dysphagie persiste, les hémorragies n'ont pas cédé au traitement.

Le 12 décembre 1922. Deuxième examen hématologique.

Globules rouges 3.410.000.

Globules blancs 1.500.

Formules leucocytaires très modifiée.

Lymphocytes	34
Moyens mononucléaires	34
Grands	27
Polynucléaires neutrophiles	5
Polynucléaires éosinophiles	0

Leucopénie avec mononucléose et absence presque complète de polynucléaires.

Le pouls est à 84 ; la respiration à 18.

La rate n'est pas perçue ; la matité hépatique s'arrête à deux travers de doigt au-dessus du rebord costal.

13 décembre 1922. Bordet-Wassermann négatif.

Température vespérale 40°6.

14 décembre 1922, l'état du malade s'est beaucoup aggravé ; les urines sont très hématuriques, presque noires, le malade crache sans cesse du sang et présente une dysphagie très marquée.

Constipation depuis 48 heures.

Les éléments purpuriques sont rares.

La tension artérielle est de 10 1/2-5.

Le malade délire de temps en temps.

13 décembre 1922, le malade a eu une selle non sanglante mais les urines sont très noires.

Les stomatorragies sont abondantes et très fréquentes.

Le malade est très agité, d'une pâleur extrême.

Le 16 décembre 1922 le malade meurt après une nuit très agitée.

Examen nécropsique. — Après laparotomie on note que

le foie qui pèse 1660 grammes ne déborde pas le rebord costal. La rate est également toute entière au-dessus du rebord costal. Il n'existe aucune adhérence pleurale et les poumons sont très congestionnés, de teinte rouge violacé à la coupe. On ne voit pas de lésion tuberculeuse. Le cœur pèse 310 grammes, on constate au-dessous du feuillet viscéral du péricarde, sur le myocarde, une dizaine de larges taches purpuriques, pétéchiées semblables à celle de la peau.

La muqueuse gastrique et duodénale est parsemée de zones hémorragiques soit sous la forme d'un fin piqueté, soit sous la forme de pétéchiées plus larges.

Cet aspect cesse à partir de l'angle duodéno-jéjunal et le reste de l'intestin est normal.

Le foie est de teinte normale.

La rate très congestionnée.

Pancréas normal. Capsules surrénales normales.

Les reins sont très congestionnés, remplis de caillots noirâtres volumineux.

La moelle osséuse est très foncée, brun chocolat.

Cerveau et cervelet normaux.

Examen histologique.

Rate : Hyperplasie diffuse, stase sanguine marquée.

Reins : Pas de lésion de néphrite mais tous les capillaires, soit intertubulaires, soit glomérulaires, sont dilatés; quelques-uns même sont rompus.

Foie : Pas examiné.

Examen chimique du foie.

Assez grande quantité d'arsenic dont le dosage n'a pas été pratiqué.

ANÉMIE APLASTIQUE

On avait mis en évidence, il y a quelques années, l'action anti-hémolytique des arsénobenzènes, ainsi que l'effet favorable qu'ils exercent en général sur l'hématopoïèse ; et certains auteurs (Sicard et Bloch) n'avaient pas craint d'affirmer ces faits comme étant une règle intangible.

On s'était même adressé à ces composés avec peu de succès d'ailleurs, pour la cure de l'anémie pernicieuse ; or il est avéré aujourd'hui, qu'ils sont capables d'engendrer ce même syndrome qu'on a voulu améliorer par eux.

Ces dernières années en effet d'assez nombreux travaux ayant trait à l'anémie post-arsénobenzolique ont été publiés, et les observations, pour peu nombreuses qu'elles soient, n'en sont pas moins caractéristiques.

Si l'anémie post-arsénobenzolique est un accident rare, il est par contre particulièrement grave, un des plus graves sans aucun doute de ceux causés par cette intoxication.

Nous ne pouvons mieux faire que de rapporter et d'analyser les observations les plus typiques parues dans la littérature médicale.

OBSERVATION I (M. Vedel, Mlle Giraud, M. Giraud).

P. L..., 35 ans, a été vu pour la première fois le 23 juin 1919. Il a contracté les fièvres paludéennes en Orient, en 1915, et la syphilis en février 1919. Son paludisme traité s'est éteint sans avoir jamais revêtu une forme sévère. Trois injections de néosalvarsan ont été pratiquées en mars 1919 (0 gr. 15, 0 gr. 30, 0 gr. 45). Rapatrié en mai, P..., le 23 juin, est trouvé porteur de plaques muqueuses et d'une roséole de retour à larges éléments.

Son état général est bon, et son rapatriement n'a pas entraîné de réveil de l'hématozoaire ; il ne présente pas de tare organique appréciable, il n'est pas albuminurique. Le traitement par l'arsenobenzol est entrepris.

Du 23 juin au 5 août 1919, P... reçoit 4 gr. 80 de novarsenobenzol en 7 injections.

Du 5 janvier au 16 février 1920, il reçoit 5 gr. 40 en 7 injections.

Du 17 novembre au 27 décembre 1920, il reçoit 5 gr. 40 en 7 injections.

Dans l'intervalle de ces séries, le sujet absorbe des pilules de bichlorure de mercure, à raison de deux par jour, en octobre 1919 et d'avril à septembre 1920.

Ce traitement, par lequel P..., a été blanchi dès le mois de juillet 1919 est parfaitement toléré.

Entre temps, quelques mois après son retour, P... a fait un accès fébrile isolé, du type paludéen, sans lendemain.

Le 8 février 1921, quarante-trois jours après la dernière injection d'arsenobenzol éclatent des accidents hémorra-

giques, épistaxis abondantes par la narine droite, gingivorragies (avec deux ulcérations), apparition de taches purpuriques lenticulaires disséminées sur tout le corps respectant la face. L'épistaxis se prolonge pendant huit jours ; au goutte à goutte du début succède bientôt un véritable suintement hémorragique alarmant.

Le 15 février P... est dans un état d'anémie très prononcée, ses muqueuses sont décolorées. Il présente de la dyspnée d'effort. Il n'est ni ictérique, ni albinurique. Sa température est normale. On pratique ce jour-là une injection sous-cutanée abdominale de 15 centimètres cubes de sérum de cheval.

Pendant les jours qui suivent, P... absorbe *per os* du sérum de cheval et du chlorure de calcium. Les hémorragies sont arrêtées, mais l'état général décline et P... est hospitalisé.

Examen du 23 février 1921 :

P... est très asthénique, très pâle, un peu ictérique. Cet ictère, discret, est cependant net sur toute l'étendue des téguments et des muqueuses. Les sclérotiques sont jaunes.

La température centrale est de 40° (elle n'a pas été mesurée chez lui au cours des journées précédentes).

La langue est humide et porte une suffusion sanguine superficielle sur son bord droit. Les gencives ne saignent pas. On relève sur les membres inférieurs et sur les avant-bras un certain nombre de taches purpuriques déjà anciennes.

Les fonctions digestives sont peu troublées. P... est anorexique, mais il n'a ni nausées, ni vomissement, ni diarrhée. Les selles sont molles et de coloration normale. Pas de melæna. L'abdomen n'est pas ballonné.

Le foie n'est pas douloureux ; il déborde à peine les fausses côtes.

La rate n'est ni perceptible, ni percutable.

Le pouls est rapide (120) et instable; le cœur est un peu sourd ; on ne perçoit aucun souffle cardio-vasculaire ; le malade accuse quelques palpitations et quelques tendances lipothymiques. Il n'existe aucun œdème.

Pas de troubles respiratoires.

Pas de céphalées, ni de troubles sensoriels, ni de troubles nerveux.

L'injection d'hémostyl pratiquée sous la peau de l'abdomen le 15 février a provoqué un accident hémorragique local ; un volumineux hématome s'est formé dans la zone d'injection, et il existe un point de nécrose cutanée en son centre.

Il n'y a pas de rougeur, ni d'empâtement inflammatoire.

Excrétion urinaire. Les urines sont assez abondantes (1.600 gr.), *pro die* très légèrement albumineuses.

L'excrétion uréique s'élève à 59 grammes par 24 heures (concentration : 36, 8 par 1.000), celle des chlorures à 5,44 (le malade est au régime lacté). Pas de glycosurie. Les urines contiennent un excès d'urobiline, leur tension superficielle est diminuée (Hay). La réaction de Gmelin, y est négative. Pas d'hématurie, ni d'hémoglobinurie.

La tension artérielle est de 15-9 (Vaquez-Laubry).

Examen hématologique :

Globules rouges	1.500.000
Globules blancs	5.000
Hématoblastes	5.000
Hémoglobine	0,80
Valeur globulaire	2,66

Formule leucocytaire :

Neutrophile	32 %
Eosinophile	1
Grands et moyens mononucléaires	17 %
Lymphocytes	57
Formes dites de transition	3

Cytologie des globules rouges :

Anisocytose légère ;
Pas de poïkilocytose ;
Pas d'hématies nucléées.

Résistance globulaire :

Hémolyse initiale	4
Hémolyse totale	3

Temps de coagulation (tube) : 15 minutes.

Irrétractilité du caillot.

Temps de saignement (Duke) : 26 minutes.

Bordet-Wassermann. Négative.

25 février 1921 :

L'hémorragie gingivale reprend par le bord libre ; des suffusions sanguines se produisent sous la gencive et sur le bord gauche de la langue.

La température est 39°4.

Pas de réaction inflammatoire du côté de l'escarre abdominale.

L'administration du sérum de cheval, par voie sous-cutanée et par voie digestive, est reprise ainsi que celle du chlorure de calcium. On y adjoint l'ergotine.

28 février 1921 :

L'état est stationnaire. La température ne cède pas. Les

hémorragies gingivales se poursuivent discrètes mais répétées plusieurs fois par jour, surtout le soir.

4 mars 1921 : Même état.

Examen hématologique :

Globules rouges.....	1.320.000
Globules blancs.....	3.000
Hématoblastes.....	5.000
Hémoglobine.....	0,75
Valeur globulaire.....	2,84

Formule leucocytaire :

Neutrophile.....	29 %
Eosinophile.....	0
Grands et moyens mononucléaires..	14
Lymphocytes.....	56

Cytologie :

Anisocytose ;

Pas d'hématies nucléées.

Temps de coagulation (tube) : 4 minutes.

Caillot irrétractile.

Temps de saignement : 30 minutes.

6 mars 1921 :

Température 40°5.

Transfusion de sang citraté de 450 gr.

Tension artérielle après la transfusion 15-8.

Pouls à 108.

7 mars 1921 :

T. 40°4.

Pouls 138.

T. A. 14 1/2. 4.

Le malade meurt dans la nuit suivante.

OBSERVATION II (Georges Lévy).

M. L... est atteint en 1924 d'un chancre induré du fourreau de la verge.

Du 14 novembre 1924 au 6 février 1925 il reçoit en 13 injections 4 gr. 95 de novarsenobenzol.

Dès la 4^e injection il se sent fatigué ; il est sujet aux lipothymies : l'appétit a disparu presque complètement. Il est presque constamment alité.

En janvier et février, il eut quelques épistaxis, et des hémorragies gingivales. Celles-ci allèrent en s'accroissant au début de mars et à ce moment apparut du purpura sur les membres inférieurs et les deux avant-bras.

Dès cette époque l'état général est médiocre : le malade ne peut se lever qu'à grand peine. Il a des syncopes fréquentes.

Nous le voyons pour la première fois le 3 avril 1925. Son faciès frappe par sa pâleur, les conjonctives sont subictériques. Le purpura des membres inférieurs est très marqué.

Les hémorragies gingivales et nasales se sont multipliées ; les syncopes se répètent plusieurs fois dans la journée.

Le pouls est rapide, 130 à la minute ; le cœur est normal.

Le foie, ni la rate ne sont augmentés de volume ; l'examen des urines ne montre ni albumine, ni pigments biliaires ; la température est de 37°2 le soir, de 36°7 le matin.

Pas d'hypotension artérielle, à l'appareil de Pachon, la tension maxima est de 15, la minima de 9.

L'examen de sang nous donne les résultats suivants :

Hématies	1.360.000
Leucocytes.....	1.200
Hémoglobine.....	60 %
Valeur globulaire.....	2,27

Anisocytose légère.

Pas de poïkylocytose.

Pas de polychromatophilie.

Epreuve de Duke : 7'30".

Signe de Weill marqué.

Résistance globulaire : 47,5-40.

Présence de pigments biliaires dans le sérum sanguin.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.....	33 %
— basophiles.....	0 %
— éosinophiles.....	2 %
Mononucléaires grands.....	2 %
Mononucléaires moyens.....	62 %
Lymphocytes.....	1 %

Ni myélocytes, ni hématies nucléées, ni granuleuses.

Sur les conseils de P. E. Weill nous faisons le 9 avril 1925 une transfusion de 300 centimètres cubes : aucun incident, sauf une légère poussée d'urticaire qui apparaît au cours de la transfusion et disparaît en quelques heures.

Dès le lendemain la malade se sent mieux. Son faciès est moins pâle, l'état général est meilleur ; l'appétit qui avait presque complètement disparu réapparaît. Plus de syncopes. Pouls à 80. Température normale. Légère albuminurie (0 gr. 05 par litre).

Examen de sang le 16 avril 1925.

Hématies	2.120.000
Leucocytes.....	2.000
Hémoglobine.....	60 %
Valeur globulaire.....	1,42

Formule leucocytaire :

Polynucléaire neutrophile.....	41 %
Eosinophiles et basophiles.....	0 %
Grands mononucléaires	3 %
Moyens mono.....	50 %
Lymphocytes	5 %
Hématies nucléées.....	1 %

Anisocytose plus accentuée.

Poïkilocytose plus discrète.

Temps de saignement : 4'.

Une nouvelle transfusion est faite le 22 avril 1925 (300 gr.).
Pas d'incident, sauf apparence immédiate de quelques éléments d'urticaire. Plus d'albumine dans les urines.

L'état général va constamment en s'améliorant. Le teint est plus coloré : le subictère a disparu. Plus d'épistaxis, ni d'hémorragies gingivales. Le purpura s'atténue progressivement.

Successivement, nous faisons des transfusions de 250 à 300 grammes le 5 mai 1925, le 15 mai et le 3 juin.

Examen de sang le 25 mai 1925.

Hématies	3.358.000
Leucocytes	4.200
Hémoglobine.....	75 %
Valeur globulaire.....	1,06

Anisocytose marquée.

Poïkilocytose accentuée.

Epreuve de Duke : 5'.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.....	51
— basophiles	0
— éosinophiles.....	5
Grands mononucléaires.....	3
Moyens mononucléaires.....	40
Lymphocytes	2
Myélocytes	1
Hématies nucléées.....	0

En juin, l'état général est excellent ; le malade sort tous les jours sans éprouver la moindre fatigue.

Un nouvel examen de sang pratiqué le 18 juin 1925, ayant montré malgré le très bon état général, une diminution du nombre des hématies, nous faisons le 19 juin une sixième transfusion de 200 grammes.

Un examen de sang pratiqué le 6 juillet montre :

Hématies	4.215.000
Leucocytes.....	6.000
Hémoglobine.....	80 %
Valeur globulaire	1
Polynucléaires neutrophiles...	67
— basophiles.....	0
— éosinophiles ...	1
Grands mononucléaires.....	} 24
Moyens mononucléaires.....	
Lymphocytes	8
Hématies nucléées	0

Le malade est complètement guéri.

OBSERVATION III (De Massary).

Mme J. G..., 25 ans, commerçante, entre à l'hôpital le décembre 1920 pour faiblesse générale, éruption cutanée et fièvre.

Histoire. — Au mois de septembre elle s'aperçoit qu'elle a un chancre vulvaire, elle va à Saint-Louis où on diagnostique un chancre induré ; quelques jours après elle fait une roséole, elle est soumise au novar et reçoit une injection tous les 8 jours.

Le 26 novembre à 8 heures du matin on lui injecte 0 gr. 60 de novar, elle rentre chez elle, s'occupe de son commerce ; quelques heures après elle se sent mal à l'aise, elle est courbaturée, elle a de la fièvre, elle n'y prend pas garde, chaque injection étant suivie des mêmes troubles, qui vont en s'accroissant, elle s'alite.

Le 27 novembre, température à 40°. Courbature intense, nausées, vomissements, céphalée ; les jours suivants état stationnaire.

Le 3 décembre, éruption généralisée, au tronc, aux membres, de taches rouge vif, non papuleuses, du diamètre d'une lentille, arrondies, confluentes en certains points, très prurigineuses.

Le 7 décembre, malade très faible, inquiète, lente à trouver ses mots, ses souvenirs, mais intelligence et conscience intactes ; teint pâle, cireux, conjonctives subictériques. On retrouve trace de l'éruption qui s'est flétrie sous forme de macules brun-jaunâtre.

Cœur 110, battement régulier. Tension maxima 9,5, minima 5. Pas de souffle.

Poumons : 32 respirations à la minute, aucune lésion.

Appareil digestif : soif vive. Langue saburrale. Constipation.

Foie normal.

Rate énorme.

Urines rares, pas d'éléments anormaux.

Dernières règles : 1^{er} décembre.

Système nerveux : réflexes pupillaires conservés, mais paresseux.

Réflexes rotuliens exagérés.

Trépidation épileptoïde des deux côtés.

Babinski + bilatéral.

Signe de Kernig +.

Hyperesthésie cutanée.

Examen du sang :

Hématies.....	212.000
Hémoglobine.....	50
Valeur globulaire.....	1,06
Résistance globulaire.....	3,8
Leucocytes.....	4.800

Ponctions lombaires :

Lymphocytes.....	30 par mmc.
Albumine.....	0,56
Sucre.....	0,36

Le 8 décembre, coma, respiration à 34, pouls à 122, température à 39°8.

Le 10 décembre, mort.

Le 12 décembre, nécropsie.

Rate énorme. Méninges craniennes très congestionnées.
Capsules surrénales décomposées, sans lésions spéciales.
Recherches : arsenic dans les organes : négatives.

OBSERVATION IV (Widal, Mme Bertrand-Fontaine).

M. B..., âgé de 30 ans, soigné depuis 1919 pour une syphilis découverte à l'occasion d'une réaction de Bordet-Wasserman positive, ayant subi en 1919 et 1920 des séries de novarsenobenzol sans aucun incident, est soumis en septembre 1924, à une nouvelle cure de ce médicament par injections progressives de 0 gr. 15 à 0 gr. 90.

Cette injection de 0,90, la première faite à cette dose, fut suivie immédiatement d'un léger choc nitritoïde, d'ailleurs bénin et fugace en apparence dans ses manifestations.

Trois jours après il commence à souffrir de la gorge, des ecchymoses apparaissent sur les membres inférieurs; puis la lassitude, la dysphagie, la céphalée augmentant, il entre à l'hôpital treize jours après la dernière injection de novarsenobenzol.

Le malade est très pâle, très asthénique; il présente des pétéchies au niveau des membres inférieurs, ainsi que sur la muqueuse buccale, des hémorragies gingivales et des épistaxis; il existe une angine à type nécrotique avec ulcérations profondes qui saignent au moindre contact et au niveau desquelles on trouve des fuso-spirilles et des cocci. Il existe une adénopathie sous-maxillaire douloureuse; de plus on trouve une réaction ganglionnaire généralisée; la rate est percutable sur trois travers de doigts; l'état général est

touché, la température à 38°, le pouls à 100 ; l'urine n'est ni sanglante, ni albumineuse.

L'examen du sang donne les résultats suivants :

Globules rouges	2.260.000
Globules blancs	3.400
Plaquettes	5.000

Le pourcentage leucocytaire dénote une forte hyponucléose.

Polynucléaires neutrophiles	15 %
Mononucléaires moyens	73 %
Lymphocytes	10 %
Forme de transition	2 %

Ni myélocytes, ni hématies nucléées.

Temps de saignement : sept minutes.

Coagulation considérablement retardée : après sédimentation des globules, la coagulation plasmatique se fait en trente-six heures ; le caillot se rétracte mal.

La résistance globulaire est normale, la valeur globulaire sensiblement normale.

Malgré l'absence de tout autre signe d'insuffisance hépatique (pas de subictère, pas d'urobilinurie), l'épreuve de l'insuffisance protéopexique se montre positive.

Les jours suivants bien que l'angine s'améliore légèrement, les hémorragies continuent et du 13 novembre à la fin de décembre, malgré les injections de sang frais non citraté, l'aggravation est continue, la polyadénopathie persiste, de nouvelles pétéchies apparaissent ainsi que des hémorragies rétinienne ; la déglobulisation s'accroît, les hématies tombant progressivement à 1.200.000, les globules blancs tombant à 1.600, les plaquettes à 3.000, le temps de saignement

variant de dix minutes à une heure, le temps de coagulation restant de trente-six heures environ. Parmi les mononucléaires qui forment la majorité des leucocytes, un grand nombre ont un protoplasme orthobasophile peu abondant et rappellent un peu les cellules primordiales de la leucémie aiguë.

En présence de l'aggravation progressive de tous les symptômes, on pratique deux transfusions sanguines de 200 et 250 cmc. de sang citraté.

Ce traitement fut suivi d'une amélioration progressive et continue, puisque, le 10 février, le chiffre globulaire atteignait 2.700.000, les polynucléaires 50 pour 100, on notait la présence de quelques hématies nucléées, le chiffre des plaquettes était de 80.000, le temps de coagulation était de quarante minutes, le temps de saignement était normal.

En mars, le malade sortait guéri de l'hôpital avec un sang sensiblement normal, la seule anomalie persistant étant un retard de coagulation de trente minutes.

Dans toutes ces observations il s'agit de malades qui, ne présentant aucun antécédent comme au point de vue sanguin, et qui, ayant paru tolérer admirablement la médication antispécifique, font aux cours d'une reprise de traitement des accidents graves où prédomine une anémie à type pernicieux avec des caractères bien spéciaux.

Ces anémies en effet sont des anémies aplastiques, c'est-à-dire que la déglobulisation ne s'accompagne chez elles d'aucun symptôme de réparation sanguine.

On ne trouve dans le sang de ces malades ni hématies nucléées, ni myélocytes, ni modification des globules rouges ; c'est une anémie par anhématopoïèse, la source des hématies étant tarie, et à l'autopsie la moelle est jaune, grasseuse quiescente, au contraire de l'anémie plastique, où la déperdition globulaire exagérée n'arrive pas à être compensée par l'effort réactionnel de la moelle qui est cependant rouge et reviviscente.

Au point de vue clinique rien ne distingue ces deux anémies ; seul l'examen hématologique permet la différenciation.

Ces sujets d'une pâleur extrême ont leur tégument cireux souvent un peu jaunâtre en imposant parfois pour du subictère ; leurs lèvres sont exangues, leurs muqueuses décolorées ; mais fait remarquable, le visage n'est pas amaigri, plutôt légèrement bouffi et l'embonpoint est conservé.

L'intensité de la déglobulisation entraîne une asthénie profonde, des bourdonnements d'oreille, des vertiges, de la dyspnée, des tendances aux lipothymies, à l'occasion des mouvements.

L'importance des hémorragies varie d'un malade à l'autre ; le plus souvent elles sont minimales et tout se borne à quelques poussées purpuriques au niveau des membres inférieurs et à quelques épistaxis.

Les hémorragies rétinienne méritent une place à part, en raison de leur constance et de la précocité de leur apparition ; elles entraînent une diminution rapide de l'acuité visuelle.

L'examen somatique est à peu près négatif, le foie, la rate et les reins sont peu modifiés, le système nerveux est presque toujours indemne ; c'est en somme le tableau clinique banal d'une anémie pernicieuse.

L'examen hématologique est de beaucoup plus intéressant et l'analyse de nos différentes observations montre que les phénomènes sanguins observés possèdent des caractères bien déterminés et identiques.

La formule hématologique est d'ailleurs des plus simples ; elle comporte l'association d'une anémie extrême, d'une leucopénie polynucléaire et d'une thrombopénie sans signes de réaction des organes hématopoïétique.

Le nombre des hématies est formidablement diminué et cela d'une façon très précoce, ainsi que nous l'avons vu dans les cas que nous rapportons ici ; et cette déglobulisation progressive est si rapide qu'on peut voir en quelques jours le nombre des hématies tomber de 5.000.000 à un million. Cette diminution, parfois inexorable en dépit de toute thérapeutique, peut atteindre des chiffres extraordinairement faibles ; un million chez le malade d'Aubertin, un million trois cent mille, chez le malade de G. Lévy, 600.000 dans le cas de P. E. Weil et Isch-Wall, 800.000 dans l'observation de Feinberg.

L'hémoglobine est également diminuée, dans la même proportion que le nombre des hématies, de sorte que la valeur globulaire reste voisine de l'unité.

Ces modifications quantitatives sont à peu près les seules que présente la série rouge, car on ne constate jamais de poikilocytose, d'anisocytose, et surtout pas d'hématies nucléées. L'absence de ces altérations morphologiques présente une grosse importance, car elle traduit la déchéance complète des organes de l'hématopoïèse.

A l'hypoglobulie s'associe constamment la leucopénie, le nombre des leucocytes tombe ordinairement au-dessous de 2.000 au millimètre cube. Certains malades sont descendus jusqu'à 800. Cette leucopénie intéresse presque exclusivement les polynucléaires dont la proportion peut tomber jusqu'à 20 % dans les cas extrêmes, mais en général ce pourcentage se tient entre 25 et 30 %.

La thrombopénie est le 3^e élément de la triade hématologique. Les plaquettes sanguines sont excessivement rares, et c'est à peine si un examen patient permet d'en découvrir quatre ou cinq par lame. A cette thrombopénie correspondent des troubles profonds de la coagulation du sang, le caillot est irrétractile, et le temps de saignement augmenté. Enfin le temps de coagulation est lui aussi prolongé contrairement à ce qui se passe dans les anémies plastiques et aplastiques d'autres origines.

Ce sont là des manifestations que nous avons déjà trouvées dans le syndrome purpura, mais ici l'anémie est l'élément dominant, avec ses caractères si particuliers d'aplasie et d'arégénérescence des érythrocytes du sang.

Il existe des formes légères de cette anémie post-arsenobenzolique avec peu de symptômes : pâleur légère, dyspnée d'effort sont à peu près les seuls troubles dont se plaignent les malades ; elles sont d'ailleurs fort rares et le plus souvent il s'agit de formes graves à évolution aiguë avec température élevée, pouls rapide, altération profonde de l'état général et la sanction thérapeutique s'impose d'urgence.

AGRANULOCYTOSE

Parmi les syndromes hématologiques nouveaux qu'une étude clinique plus attentive, qu'une analyse biologique plus pénétrante, ont permis d'identifier ces dernières années, le plus intéressant est indiscutablement l'agranulocytose.

D'abord décrite comme une affection homogène cryptogénétique, par Schultz, qui le premier en traça le tableau anatomoclinique et hématologique, ses limites ont été ensuite considérablement élargies et dans son cadre, entre maintenant tout état pathologique dont le substratum fondamental, est la carence du système granulocytaire.

C'est Aubertin qui eut le mérite de montrer qu'il n'existe qu'une barrière conventionnelle entre l'agranulocytose primitive idiopathique de Schultz et les syndromes agranulocytaires secondaires d'étiologie bien définie, soit infectieuse, soit toxique.

Des diverses intoxications exogènes susceptibles de provoquer l'agranulocytose, celle due aux arsénobenzènes s'avère comme étant une des plus fréquemment en cause.

Rarement cette agranulocytose post-arsénobenzolique se présente isolée, le plus souvent elle est

associée aux autres grands syndromes de la pathologie sanguine, et dans ces cas complexes ce n'est pas toujours elle qui prend la plus grande part à la symptomatologie, car elle se trouve souvent réduite à ses seuls stigmates hématologiques et anatomiques.

Cette prédominance clinique de ces autres syndromes est d'ailleurs la raison principale pour laquelle l'agranulocytose est restée si longtemps confondue avec le purpura et l'anémie post-arsénobenzolique.

L'agranulocytose simple présente trois ordres de symptômes.

Une angine ulcéro-nécrotique.

Un syndrome toxi-infectieux grave.

Et surtout un syndrome hématologique très spécial dont la constatation entraîne le diagnostic.

Les manifestations bucco-pharyngées s'observent à un degré très accentué dans la majorité des cas ; mais leur constance n'est cependant pas absolue. Elles débutent par de l'érythème et du gonflement au niveau des amygdales, aux quels succèdent rapidement des ulcérations creusantes lenticulaires ou nummulaires, à fond sanieux, putrilagineux, sphacélique. Elles sont recouvertes d'un enduit pseudo-membraneux de couleur brunâtre ou jaune verdâtre visqueux et adhérent qui masque plus ou moins la nature essentiellement ulcéreuse du processus.

Ces lésions très extensives envahissent le palais, le voile, les piliers, le pharynx, elles peuvent même

atteindre la base de la langue, les joues, les gencives et les lèvres.

Des troubles fonctionnels importants en résultent, haleine fétide, salivation abondante, mousseuse, malodorante ; vives douleurs à la déglutition, avec comme conséquence l'alimentation impossible d'autant qu'apparaît fréquemment du trismus.

D'autres muqueuses peuvent être le siège d'ulcérations analogues : l'anus, la vulve, le vagin, le col utérin ; le tractus digestif, n'est lui non plus pas toujours épargné, ce qui se traduit par une diarrhée intense, et des vomissements incoercibles.

Au niveau de la peau on observe parfois des vésico pustules qui peu à peu se nécrosent formant des escarres à évolution froide et torpide ; exceptionnellement on constate l'existence de placards érysipélatoïdes plus ou moins œdématiés, avec des traînées lymphangitiques à la périphérie, à aspect pseudo-phlegmoneux, mais qui ne suppurent jamais.

Aux troubles locaux s'associent des troubles profonds de l'état général, témoignant d'une imprégnation toxique intense de tout l'organisme.

La température est élevée, tantôt son ascension est brutale et marque le début de l'affection, tantôt elle ne s'élève que progressivement, tantôt enfin elle n'apparaît qu'à la phase ultime.

La fièvre s'accompagne de malaises intenses, de frissons, de courbatures de céphalée, d'asthénie ; le malade devient prostré, parfois délirant, le pouls s'accélère, et la tension baisse (9-5) au Vaquez déce-

lant ainsi une dépression cardio-vasculaire accentuée.

Les téguments sont presque toujours subictériques à un moment donné de l'évolution, mais rarement il s'agit d'ictère franc avec pigments biliaires dans les urines.

Le foie, la rate et les ganglions sont très légèrement augmentés de volume ; le rein est lui un peu plus touché, et on trouve de l'albumine dans la moitié des cas environ.

Nous nous trouvons en somme en présence d'un syndrome toxi-infectieux d'une gravité extrême qui se comporte comme une septicémie, et cependant n'en est pas une, puisque l'intoxication benzénique, est seule responsable de son développement.

Les caractéristiques hématologiques de l'agranulocytose consistent essentiellement en une modification quantitative des globules blancs avec renversement de la formule leucocytaire ; seuls ces caractères bien spéciaux permettent d'affirmer l'existence de l'affection.

En effet, de tous les critères étudiés, le plus important sans conteste est une diminution considérable des leucocytes avec disparition quasi complète des polynucléaires (ou granulocytes), les éléments blancs étant presque uniquement représentés par des mononucléaires.

Cette leucopénie, ou plus exactement cette neutropénie atteint des chiffres extrêmement bas, 300 au millimètre cube, elle est progressive et à

la phase ultime de la maladie il devient presque impossible de découvrir un seul globule blanc même après examen de plusieurs lames successives.

Il ne semble pas cependant y avoir de parallélisme rigoureux entre l'intensité des signes cliniques et l'importance de la granulopénie.

Cette lyse excessive portant, presque uniquement sur les neutrophiles entraîne une dissociation du rapport mononucléaires et polynucléaires constituant une mononucléose relative importante ; elle peut atteindre le taux de 90 %.

La proportion respective des divers éléments mononucléés est sensiblement normale, mais leur chiffre absolu est plutôt en légère diminution.

Un des phénomènes particulièrement curieux observés dans cette leucopénie est l'absence totale de formes anormales ; et si l'on rencontre exceptionnellement des leucocytes en histolyse il s'agit toujours de mononucléaires. Ces résultats anatomiques montrent que la neutropénie est due non pas à une exagération de la destruction des polynucléaires, mais à une absence de formation de ces cellules, c'est en somme une véritable aplasie granulopoïétique.

Par ailleurs dans l'agranulocytose pure on ne trouve guère d'anomalie du côté des autres éléments du sang. Le nombre des hématies, le taux de l'hémoglobine sont normaux et on ne constate aucun signe net de diathèse hémorragique.

Cette forme simple, il faut y insister est excep-

tionnelle dans l'intoxication benzénique, et le plus souvent l'anémie et la thrombopénie s'associent à l'agranulocytose réalisant une amyélie totale aiguë).

C'est avec juste raison que certains auteurs ont pu dire que l'agranulocytose est à la moelle osseuse, ce que l'azotémie est au rein, et que de même que le syndrome azotémique est rarement isolé, et s'intrique le plus souvent avec la chlorurémie et le syndrome cardio-vasculaire, le syndrome agranulocyttaire s'associe le plus souvent aux autres insuffisances médullaires réalisant le tableau de l'amyélie totale.

La terminaison habituelle de l'agranulocytose, est la mort, le malade succombant dans le collapsus ; il existe cependant quelques cas rarissimes qui évoluèrent vers la guérison.

La durée totale de l'affection est dans les formes aiguës de deux à trois semaines environ, mais certaines formes suraiguës peuvent tuer le malade en 2 à 3 jours ; d'autres formes au contraire se prolongent pendant plusieurs mois.

Toutes les publications parues sur l'agranulocytose post-arseno-benzolique sont de date récente, mais le nombre sans cesse croissant de celle-ci semble montrer qu'elle n'est pas aussi rare que certains auteurs ont voulu le dire.

Nous avons choisis quelques-unes des observations qui nous ont paru les plus intéressantes et les plus typiques ; pensant ainsi illustrer et rendre plus clair notre exposé.

OBSERVATION I (Jacquelin, Célice, Langlois).

M. H..., contracte le 15 mai 1926 un chancre syphilitique de la face inférieure du gland, accompagné d'une adéno-pathie inguinale typique, il est traité dans une consultation spéciale antisyphilitique, par le novarsenobenzol, encore que la réaction de Wasserman se fût montrée deux fois négative.

La série d'injection fut de sept, et les 5 dernières atteignirent 0 gr. 90. La dernière eut lieu fin juin. Quinze jours seulement de repos sont accordés au malade.

A la fin de la première semaine de ce repos apparaît de la fièvre, de la dysphagie sans gonflement ganglionnaire cervical, mais avec un peu de pâleur et d'asthénie ; à la consultation où il a été traité on porte le diagnostic d'angine de Vincent. Et huit jours après cet accident on commence une deuxième série de novarseno ; on débute par 0 gr. 45 et la quatrième piqûre, où on atteint 0 gr. 90 est suivie brutalement de vomissements, d'œdème des mains et des lèvres, sans tendance syncopale mais avec réaction thermique.

La semaine suivante la dose est abaissée à 0 gr. 75, et au bout de la troisième injection pratiquée à cette dose, les accidents survenus précédemment réapparaissent et le malade doit rentrer à l'hôpital Saint-Antoine dans un état d'anémie extrêmement accentué et avec une angine accompagnée de fièvre très élevée.

A l'examen le malade présente un pâleur extrême avec

subictère léger, état presque exangue des muqueuses, rappelant l'aspect d'une anémie pernicieuse.

L'état général est très grave avec agitation, angoisse, trémulation des lèvres et de la langue, fièvre à 40°5, pouls hypotendu à 120.

L'attention est attirée sur la gorge par des symptômes de dysphagie, la langue n'est pas très sèche, mais saburrale au centre et rouge sur les bords.

Les gencives sont tuméfiées, recouvertes surtout en avant d'une sanie hémorragique abondante ; au niveau du pharynx il existe des lésions ulcéreuses d'aspect sphacélique, recouvertes de fausses membranes jaunâtres soulevées, semble-t-il par des phénomènes hémorragiques. Ces fausses membranes débordent sur le pilier antérieur des deux côtés, recouvrent les deux amygdales surtout la droite, et tapissent la face postérieure du pharynx.

L'haleine est légèrement fétide mais non d'odeur gangréneuse ; quoiqu'il en soit les phénomènes nécrotiques prédominent sur les phénomènes hémorragiques. Les ganglions sous-maxillaires et cervicaux sont perceptibles et un peu douloureux.

La peau est le siège de taches purpuriques peu nombreuses, une dizaine, un peu plus volumineuses que les pétechies habituelles et dont deux sont centrées par une petite vésicule jaunâtre.

Le reste de l'examen montre un foie percutable sur trois travers de doigts au-dessous des fausses côtes, non douloureux ; la rate est nettement augmentée de volume.

Aucun signe pulmonaire, ni cardiaque ; les urines sont

abondantes avec des traces d'albumine, mais sans pigments et sans sels biliaires.

Aucune modification des réflexes tendineux ou cutanés.

Les examens de laboratoire pratiqués le 13 septembre,

Montrent : Fausses membranes. Coccis en chaînette à aspect de streptocoques.

Spirilles associés à bacilles fusiformes.

Sang très pâle.

Hémoglobine 60 %.

Globules rouges.....	1.400.000
— blancs.....	1.600
Polynucléaires neutrophiles..	15
— éosinophiles ...	0
— basophiles	0
Lymphocytes.....	50
Moyens et grands monon.....	33

Pas d'hématies nucléées.

Pas de myélocytes.

Coagulation : 5 minutes.

Caillot irrétractile sans redissolution.

Epreuve de Duke : 9 minutes.

Le 15 septembre l'état s'aggrave, le malade devient agité, anxieux, la température est oscillante, le pouls s'accélère : 160.

La dysphagie et la dysphonie augmentent. Les lésions pharyngées ont pris nettement le type hémorragique.

Le voile du palais se couvre de purpura, les fausses membranes deviennent noirâtres et à leur limite se produit un suintement sanguin continu. Cependant la diurèse reste bonne.

Temps de coagulation : 9 minutes.

Le 17 septembre, l'aspect de la gorge est le même, l'état général est plus mauvais, le teint se plombe.

Examen du sang :

Hémoglobine.....	30 %
Globules rouges.....	1.100.000
— blancs.....	400
Polynucléaires	10
Mononucléaires	90

Temps de coagulation : 14 minutes.

Temps de saignement : 8 minutes.

Malgré le traitement institué, transfusion sanguine, anthéma, etc...

La dépression du malade s'accroît et il succombe.

L'autopsie pratiquée montre des lésions relativement discrètes.

Foie : gros, en état de dégénérescence graisseuse massive.

Rate : grosse, congestionnée, friable.

Rein : normaux.

Poumons : centres nerveux, glandes endocrines normaux.

Au point de vue histologique :

Frottis de moelle osseuse montre une formule cellulaire analogue à celle du sang, présence presque exclusive des mononucléaires.

Foie : Nombreuses cellules en cytolysse.

Dans ses antécédents le malade qui était jeune et vigoureux n'avait jamais présenté aucun antécédent pathologique, et on ne pouvait relever chez lui aucune tare sanguine héréditaire ou acquise.

OBSERVATION II (Mouquin-Fleury).

Paul D..., déménageur, âgé de trente-deux ans, entre le 25 août 1927 à l'hôpital de la Pitié dans un véritable état typhoïde.

Nous apprenons que le 12 janvier 1927 il a reçu sur la jambe un coup de pied de cheval ; sa plaie s'est cicatrisée lentement, et il a pu reprendre son travail au bout d'une vingtaine de jours. Mais, au mois de mars, la plaie s'est r'ouverte ; le malade est hospitalisé, et guérit en une quinzaine de jours.

Puis nouvelle récurrence de la plaie ; on pratique alors une réaction de Bordet-Wassermann qui donne un résultat partiellement positif, et un médecin fait d'abord onze injections de sulfarsénol. Mais la plaie ne se cicatrisant pas, on fait entrer le malade dans une clinique, où on commence un traitement mixte novarsénol cyanure. Les doses sont les suivantes :

Le 3 août 0,30 de novarséno. Le 9 août 0,45 de novar et 0,02 de cyanure.

Le 11 août 0,02 de cyanure.

Le 12 août le malade a de la diarrhée et un début de stomatite. On cesse le cyanure.

Le 13 août 0,60 de novar. Le 17 août 0,75 de novar.

A ce moment la jambe est guérie, mais l'état général devient brusquement mauvais. La température monte peu à peu, atteignant le 22 août 39°6, et oscillant les jours suivants entre 39° le matin et 39°8 le soir.

C'est dans ces conditions que le malade entre à la Pitié.

Il est extrêmement prostré, délire un peu, répond mal aux questions, la face est vultueuse, les yeux brillants. La température est de 39°6, le pouls à 96, la tension artérielle à 13-7 (au Vaquez-Laubry). Les urines ne contiennent pas d'albumine, mais elles sont rares.

Le malade accuse un peu de céphalée.

L'examen de la gorge montre une légère angine érythémateuse. Mais l'examen des autres organes ne révèle aucun signe important.

Il n'existe en particulier ni adénopathie ni splénomégalie.

On fait un examen de sang :

Hématie	2.710.000
Leucocytes	800
Hémoglobine p. 100	70

Le lendemain 26 août, le tableau est le même : fièvre entre 39° et 39°5, délire, prostration, quelques selles diarrhéiques. La légère angine a complètement disparu. La diurèse reste bonne (1 litre), mais l'aspect reste très grave.

L'examen de sang donne :

Hématies	2.740.000
Leucocytes	1000

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	12
Polynucléaires éosinophiles	11
Polynucléaires basophiles	1
Grands mononucléaires	5
Mononucléaires ordinaires	53
Lymphocytes	17
Myélocytes neutrophiles	1
Globulins très rares	

L'état général s'améliore assez rapidement. Le délire cesse le 28 août.

La température descend en lysis, avec un court plateau de deux jours aux environs de 38°5. Le 2 septembre, 12 jours après le début de la maladie, le malade est redevenu apyrétique.

La diurèse est montée brusquement à 3 litres les 27 et 28 août, puis elle se maintient autour de 2 litres.

Il n'existe pas de symptôme de diathèse hémorragique.

Les examens hématologiques enregistrent une amélioration parallèle à l'amélioration clinique, et le malade quitte l'hôpital complètement guéri le 9 septembre.

OBSERVATION III (Aubertin).

M. K... Joseph, 28 ans. Garçon de Laboratoire du service. Entre le jeudi 9 juillet 1926 à Saint-Louis dans le service du Dr Jules Renault, pour angine, fièvre élevée, mauvais état général. Cet état remonte au lundi 24 juillet.

Ce jour-là, il avait une lassitude extrême, une température à 40° et présentait sur la partie postérieure du pilier antérieur droit une ulcération ovalaire de 3 centimètres sur 1 centimètre environ, d'aspect un peu rougeâtre comme hémorragique.

Il était rentré coucher chez lui. Il ne revint que 3 jours plus tard le jeudi 29.

Pendant cette période, la température était restée aux environs de 40°, l'ulcération du pilier droit avait un peu creusé et surtout s'était recouverte d'un enduit blanchâtre ;

les bords étaient nets et les limites ne s'étaient pas modifiées.

Un ensemencement fait la veille par un de ses camarades ayant montré du bacille de Loeffler court et moyen, on lui injecte 80 cme. de sérum antidiphthérique. Mais dans l'après-midi apparaissent des hémorragies gingivales diffuses au collet des dents, et au niveau d'une plaie laissée par une avulsion dentaire faite 11 jours plus tôt.

L'état général est mauvais la lassitude extrême, le teint plombé ; mais le reste de l'examen est négatif.

On note une très minime adénopathie dans la région cervicale droite seulement. La rate est normale ainsi que le foie.

Le 30 juillet devant cet état persistant, on pratique un examen de sang, qui révèle l'anémie, la leucopénie avec monocytose et augmentation du temps de saignement.

Le 31 juillet on constate en outre une plaque blanchâtre sur l'amygdale gauche. Quelques ganglions axillaires, surtout à droite.

En présence de cet état fébrile hémorragique on pratique une injection de 20 centigrammes de tripaflavine et une transfusion citratée de 150 cme. sans incident.

2 août légère amélioration ; mais le 3 août, vomissement incessant à la moindre ingestion, céphalée, tendance ecchymotique au niveau de chaque piqûre et autour des ulcérations de la gorge sur les piliers.

La gingivorragie reste modérée.

Le 4 août, hémorragie considérable (une demi-cuvette) provenant de l'ulcération amygdalienne. Une transfusion de 200 centimètres cubes semble l'arrêter.

Les jours suivants cette hémorragie ne se reproduit pas. Mais tout l'isthme du gosier (amygdales, piliers) forme un magma œdédié, ulcéré avec un suintement légèrement hémorragique et très fétide.

Les ganglions se développent un peu et dans quelques groupes deviennent perceptibles à la palpation. La rate reste normale, la tension reste à 16/7. Il n'y a aucune albuminurie ; la quantité d'urine oscille entre un litre et deux litres.

Le 9 août, nouvelle hémorragie provenant de l'ulcération amygdalienne. Elle nécessite une nouvelle transfusion. Mais par suite d'une erreur de groupe celle-ci est très mal supportée : état syncopal, hémoglobinurie consécutive.

L'état général reste profondément altéré et le malade meurt dans la nuit.

L'autopsie n'a pu être pratiquée.

Les numérations sanguines ont donné :

	Le 30	Le 7	Le 9
	—	—	—
Hémoglobine	90 %	85 %	70 %
Hématies	1.780.000	1.402.000	1.830.000
Leucocytes	1.000	2.000	3.200

Le temps de coagulation était de 10 minutes, mais à type plasmatique.

Le caillot peu rétractile avec une grosse couenne fibrineuse.

Le temps de saignement le 30 juillet dépassait 20 minutes.

La recherche n'a pas été poussée plus avant le malade affolé demandant qu'on arrête l'hémorragie.

Le pourcentage a montré le 30 juillet :

Polyneutrophiles.....	7
Grand mono.....	45
Moyen mono.....	28
Lymphocytes.....	16
Cellules indifférenciées.....	2

L'histoire du malade nous apprenait qu'il avait toujours été bien portant. Il n'iait toute syph. lis. Cependant sa femme avait accouché six mois auparavant d'un enfant né avant terme qui n'avait pas vécu. Depuis un mois avant son entrée il se sentait fatigué, sujet à de fréquentes céphalées ; mais il n'avait pas maigri et croit n'avoir jamais eu de fièvre.

Huit jours avant de tomber malade une avulsion dentaire avait été suivie d'une hémorragie. Celle-ci n'avait cédé à un tamponnement qu'au bout de 24 heures.

Après sa mort nous devons apprendre d'un de ses camarades que K... avait eu en juin 1935 un chancre avec ultra positif et Wassermann positif. Il s'était fait soigner clandestinement dans le service du Professeur Jeanselme et avait suivi irrégulièrement son traitement. Il n'avait eu qu'une série de novar en 1925. En 1926 la deuxième série avait été interrompue à la septième injection, quelques jours avant le début du syndrome parce qu'il avait des maux de tête et se sentait fatigué.

ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE

Il est difficile de discuter le rôle des arsenobenzènes dans la genèse de ces différents syndromes hématologiques, et d'attribuer ceux-ci à la syphilis comme cela a été fait pour l'ictère.

En effet, si la plupart de ces accidents sanguins se produisent chez des spécifiques reconnus et traités, il existe cependant des observations de malades non syphilitiques, qui, traités par les arsenobenzènes ont présenté de semblables accidents (anémie aplastique, hémogéno-hémophilie, agranulocytose).

Du reste si le tréponème est parfois hémolytique, il n'est par contre guère hémorragipare, et ne semble avoir aucune action nette sur les leucocytes et la leucopoïèse.

L'apparition et la gravité des accidents hémotoxiques post-arsenobenzoliques ne semble pas en rapport avec la dose de médicament injecté, et si chez certains malades il a fallu des doses fortes et répétées, chez d'autres au contraire il a suffi de doses minimales pour les déclencher.

Certains sujets mêmes peuvent avoir supporté admirablement plusieurs séries d'injections, et lors d'une reprise de traitement découvrir leur intolé-

rance et présenter tous les signes de la toxémie arsenobenzolique.

L'intervalle de temps qui sépare l'injection déchaînant du début apparent des accidents, est des plus variable ; ce temps de latence oscille le plus souvent entre un et huit jours, mais il peut se prolonger durant deux et même trois semaines sans que le malade ressente le moindre malaise.

Les arsenobenzols sont des corps complexes dont la molécule est constituée par trois groupements :

- l'élément arsenic ;
- le complexe sulfitique ;
- le noyau benzénique.

Actuellement la plupart des auteurs pensent avec Aubertin que seul ce dernier groupement doit être incriminé comme facteur d'intoxication sanguine.

Le complexe sulfitique est celui de ces groupes qui a été le plus rapidement mis hors de cause, car il n'existe pas dans tous les composés arsénobenzoliques, le 606 et l'éparséno par exemple qui sont cependant capables de provoquer des accidents tout comme le novar ou le sulfar.

L'arsenic a retenu plus longtemps l'attention ; mais si l'on considère les tableaux cliniques de l'intoxication arsenicale et de l'intoxication arsénobenzolique on est immédiatement frappé par les différences fondamentales qui les séparent. L'arsenic réalise une séméiologie typique et toujours semblable ; il provoque soit une intoxication aiguë se traduisant par une néphrite rapidement mortelle, soit

une intoxication chronique se manifestant par un syndrome gastro intestinal associé à des lésions cutanées (kératodermie, érythrodermie très spéciales).

De plus l'absence constante d'accidents sanguins au cours d'une thérapeutique arsenicale pure, constitue une raison suffisante pour lui dénier tout rôle important dans la toxémie arsenobenzolique.

Au contraire, des arguments de valeur peuvent être invoqués en faveur du radical benzène :

Tout d'abord la similitude frappante entre les symptômes de l'intoxication par le benzol, et de celle par les arsénobenzènes.

Dans les 2 cas on constate un syndrome hémato-logique aussi riche et aussi complexe, mélange d'hémogéno-hémophilie, d'anémie aplastique, et d'agranulocytose.

Ces propriétés du benzol, de détruire les éléments figurés du sang et d'inhiber si l'on peut dire les organes hémopoïétiques, l'ont d'ailleurs fait utiliser en thérapeutique dans les états leucémiques et polyglobuliques avec quelque succès.

En outre on a pu mettre en évidence dans le sang de sujets ayant reçu des injections d'arsénobenzènes, du benzol libre non conjugué, alors que l'élimination urinaire arsenicale était pratiquement terminée : ainsi après administration de ces composés, le milieu sanguin et les organes hémopoïétiques sont soumis pendant un temps relativement assez long à l'action nocive du benzène.

L'ensemble de ces faits vient donc démontrer la responsabilité absolue du noyau benzénique dans la production des accidents hémotoxiques post-arsénobenzoliques.

Au point de vue pathogénique on peut invoquer deux facteurs :

L'action des arsénobenzènes sur le milieu sanguin ;

L'action sur les organes hémopoiétiques.

L'action du benzène sur le milieu sanguin est certaine; elle se traduit par une hystolyse considérable des globules à laquelle se joignent des troubles de la coagulation, soit retard, soit même absence de celle-ci (Flandin et Tzanck), qui semblent dus à l'altération des éléments producteurs de thrombine (foie d'une part, plaquettes et globules blancs d'autre part).

Mais cette destruction des globules, aussi massive soit-elle, ne suffit pas à provoquer une telle diminution des éléments figurés, car à l'état normal les organes hémopoiétiques possèdent un pouvoir compensateur leur permettant de maintenir le milieu sanguin en équilibre physiologique.

C'est alors qu'intervient le deuxième facteur, de beaucoup le plus important, l'action des composés benzéniques sur les centres de l'hémopoièse ; elle est particulièrement violente, ceux-ci sont littéralement sidérés par l'agent toxique et dans l'incapacité complète de régénérer les éléments détruits.

Des différents organes hémopoiétiques, la moelle

osseuse est incontestablement le plus lésé. Elle est atteinte dans toutes ses fonctions génératrices ; et il en résulte une aplasie portant à la fois sur les hématies, les polynucléaires et les plaquettes, d'où le nom de panmyélophthisie donné parfois au syndrome correspondant. Cette nomenclature a l'avantage de mettre en relief la myélopathie.

La rate est plus légèrement touchée, son rôle dans l'hémopoïèse est d'ailleurs beaucoup plus effacé ; elle semble plutôt jouer un rôle mécanique dans la circulation.

Quant aux ganglions lymphatiques, ils sont indemnes, leur rôle générateur se portant uniquement sur la série mononucléaire lorsqu'elle n'est jamais atteinte dans la toxémie arsénobenzolique.

Les constatations nécropsiques confirment en tout point ces différentes lésions en montrant :

Des ganglions normaux ;

Une rate hyperhémiee avec des foyers hémorragiques, parfois légèrement hypertrophiée.

Enfin une moelle osseuse en complet état de dégénérescence graisseuse, sans aucune apparence de réaction secondaire.

La rareté relative des accidents post arsénobenzoliques, leur prédominance manifeste en faveur du sexe féminin, et surtout leur apparition dans des cas où la cure semble avoir été régulièrement conduite, et les doses usuelles non outrepassées, implique la nécessité d'une prédisposition individuelle.

Mais si cette prédisposition ne paraît pas douteuse, il est le plus souvent très difficile de mettre en évidence ce sol hématique sur lequel insiste à juste titre P. E. Weil.

Plusieurs hypothèses ont été invoquées pour expliquer cette intolérance : les uns pensent qu'elle serait en rapport avec une insuffisance congénitale ou acquise de la moelle, qui restée jusque-là latente se découvre au cours du traitement antispécifique.

D'autres font intervenir des lésions hépatiques préexistantes et appuient leur hypothèse sur la fréquence des antécédents hépatiques chez les sujets atteints de toxémie arsénobenzolique.

Enfin certains ont voulu voir dans ces accidents un phénomène de biotropisme, qui, s'il pourrait à la rigueur expliquer l'agranulocytose, laisse obscur la pathogénie du purpura et de l'anémie, qui font partie intégrante du syndrome hématologique complexe observé.

De ces diverses hypothèses aucune n'est vraiment satisfaisante ; et il semble qu'actuellement il soit bien difficile de se faire une opinion sur le rôle du terrain, dans la production des hémopathies post-arsénobenzoliques.

PRONOSTIC

Les différents aspects hématologiques de la toxicité arsenobenzolique peuvent se grouper en 2 catégories :

Les formes bénignes,

Les formes graves.

Les formes bénignes se traduisent en clinique par des manifestations isolées, tantôt hémorragies peu abondantes ou purpura discret, tantôt anémie simple ou hypo-polynucléose ; elles correspondent anatomiquement à une atteinte légère de la moelle, dont une des fonctions physiologiques seule est touchée.

Ces manifestations constituent les prodromes d'accidents plus sérieux qui surviennent si l'imprégnation toxique devient plus profonde.

Les formes graves qui succèdent en général aux formes bénignes mais peuvent apparaître d'emblée, ont une évolution rapide et tuent en quelques semaines, parfois en quelques jours ; il est exceptionnel qu'elles se terminent par la guérison.

La moelle est profondément altérée, sa carence est totale ; et si théoriquement nous avons pu, en schématisant, individualiser plusieurs types cliniques, l'observation montre qu'au contraire, dans la majo-

rité des cas, il s'agit de syndromes complexes où sont associés l'hémogéno-hémophilie, l'anémie aplastique et l'agranulocytose. Le plus souvent un de ces syndromes occupe le premier plan de la scène clinique, ce qui permet de donner au malade une étiquette nosologique ; mais il est impossible de distinguer nettement dans la complexité des faits ce qui appartient en propre à sa sémiologie.

CONSIDÉRATIONS THÉRAPEUTIQUES

Le traitement des accidents sanguins post-arsenobenzoliques comporte 2 étapes :

1^o Prévenir ces accidents ;

2^o Tenter d'obtenir leur régression et si possible la guérison complète.

Prévenir les accidents est un point extrêmement important, étant donné leur gravité ; et quelques difficultés que l'on rencontre, il semble cependant qu'il soit possible d'obtenir un résultat tangible. Tout d'abord il convient de rechercher si dans les antécédents familiaux et personnels, il n'existe aucune diathèse sanguine, aucun sol hépatique ; tout symptôme suspect devant inciter à renoncer au traitement ou tout au moins à le conduire avec la plus extrême prudence.

En outre il est bon de pratiquer chez les malades des examens de sang systématiques avant et au cours du traitement arsenobenzolique, afin de pouvoir éviter, ou arrêter à temps, une thérapeutique dangereuse.

Le traitement curatif de ces accidents est de beaucoup plus décevant ; mais ce ne saurait être une raison pour s'abstenir de l'essayer.

Des divers moyens préconisés jusqu'ici, et, ils sont nombreux, deux surtout s'imposent, qui semblent avoir exercé dans certains cas une influence favorable.

Ce sont la radiothérapie des extrémités osseuses à dose d'excitation ($1/20$ de la dose d'érythème), et surtout la transfusion sanguine à faibles quantités (150 cmc.), mais souvent répétée; on a pu ainsi pratiquer chez certains malades jusqu'à 20 transfusions et obtenir des résultats non contestables, soit transitoires, soit même définitifs.

CONCLUSION

1° Les arsenobenzènes sont susceptibles de produire chez des sujets prédisposés des altérations sanguines intenses, se traduisant cliniquement par un syndrome hématologique grave ;

2° Des différents éléments de la molécule arsenobenzolique, seul le radical benzène paraît devoir être incriminé dans la genèse de ce syndrome ;

3° Schématiquement les accidents sanguins post-arsenobenzoliques peuvent être classés en 3 groupes :

L'hémogéno-hémophilie,

L'anémie aplastique,

L'agranulocytose.

En fait l'observation montre que le tableau clinique de cette toxémie est presque toujours constitué par l'association en proportion variable de ces 3 grands syndromes de la pathologie sanguine ;

4° L'hémogéno-hémophilie, l'anémie aplastique, l'agranulocytose sont 3 aspects cliniques d'un même processus anatomo-physio-pathologique, l'atteinte grave de la moelle osseuse ; celle-ci devenant inapte à remplir ses fonctions hémato-poïétiques.

5° Etant donné la gravité de l'hétopathie post-arsenobenzolique il semble indispensable de prati-

quer dans un but prophylactique un examen hémato-
logique complet chez tous les malades en cours
de traitement.

Cet examen permettant de dépister les sujets
intolérants ;

6° La thérapeutique opposée à ces accidents s'est
révélée le plus souvent inopérante ; seule la précocité de sa mise en œuvre constitue une chance de succès.

Elle est basée presque'uniqueement sur :

La suppression du traitement arsenobenzolique ;

Et les transfusions sanguines répétées.

Vu : le Président de la thèse,
SERGENT.

Vu : le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Aunyl-Davies et Mellaub.* — L'action anticoagulante des arsenobenzol sur le sang (The Lancet, sep. 1923).
- Aubertin.* — Purpura, anémie aplastique hémorragique et agranulocytose post arsenobenzolique (Monde Médical, 15 nov. 1926).
- Aubertin et Lévy (R.).* — L'agranulocytose et les syndromes agranulocytaires (Archive maladie du cœur, juin 1928).
- Aubertin, Blanestein et Lehman.* — Deux cas d'agranulocytose chez des syphilitiques traités par l'acétylarsan et le bismuth (Bulletin Société méd. Hôp. Paris, 3 juin 1929).
- Blaize et Baquien.* — L'agranulocytose (Gazette Hôp., janvier 1929).
- Baltzer.* — Beitrag zur Kumtuis der agranulozytose (Virschw's Archiv., 1926).
- Ben Hamon.* — Un cas d'agranulocytose, juillet 1929.
- Bocage et Filliol.* — Angine agranulocytaire et purpura hémorragique au cours du traitement antisyphilitique (Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, janvier 1929).
- Boutelier.* — Les accidents cutanés des arsenobenzènes. Thèse de Paris, 1920.
- Buist.* — A case of fatal hæmorrhagi purpura following administration of sulfarsenol (Journ. roy Army. méd. corp. London, 1925).
- Chevallier et Flandrin.* — Un cas d'aleucie hémorragique (Bull. Soc. méd. des Hôp. Paris, juillet 1929).
- Chambon.* — Les purpuras aigus hémorragiques post novarsenobenzoliques. Thèse de Montpellier, 1925.
- Combes.* — Arch. Dermatologie et syphiligraphie, février 1929.
- Dodd et Vilkinson.* — Lisere granulocytic aplasia of the bone marrow (y. of. Amer. med. Assoc., 1928).
- Feroud.* — Purpuras post arsenobenzoliques (Bruxelle médical, juin 1926).

- Frank.* — Aleukia hæmorrhagica (Berl. Klin. Woch., 1925).
- Friedman.* — Anginer agranulocytotica (Med. Klin., 1923).
- Gaté et Rousset.* — A propos des accidents hémorragiques dans la thérapeutique novarsenobenzolique (Lyon médical, mai 1929).
- Gaté et Lebeuf.* — Purpura aigu hémorragique post novarsenobenzolique (Annal. de Derm. et syph., décembre 1923).
- Gougerot et Urhy.* — Agranulocytose (Bulletin Derm. et syph., 6 juin 1929).
- Jacquelin, Celice et Langlois.* — Sur un cas d'agranulocytose post arsenobenzolique (Soc. méd. Hôp., 11 janvier 1929).
- Kastlin.* — Agranulocytic angina (The. Amer. journ. of. med., p. 799, CLXXIII).
- Krumbhaar.* — Lenkemoïd blood pictures in varions clinical conditions (The amer. journ. of. Med. So., octobre 1926).
- Labbé et Langlois.* — Purpura hémorragique aigu (Soc. méd. Hop. Paris, 1919).
- Landsberg.* — Klin. Woch., 12 mars 1929, page 507.
- Lerredde.* — Sur quelques accidents bénins, graves et mortels dus à l'arsenobenzol (Journ. des Praticiens, 18 janvier 1919).
- Lespinne et Féron.* — Les purpuras post-arsenobenzoliques (Ann. des mal. vénér., 1926, page 721).
- Lévy.* — Anémie grave consécutive à des injections de novarsenobenzol. Traitement par les transfusions répétées (Bull. de la soc. fr. de derm. et syph., février 1926, page 128).
- Lévy-Bruhl.* — L'action leucotoxique du benzène (Biologie médicale, août 1921).
- Lévy-Frankel.* — Splénomégalie post-arsenobenzolique (Soc. de Thérapeut., 10 novembre 1920).
- Louste, Ducourtioux et Lotte.* — Purpura post-sulfarsenobenzolique d'alorme chez un cardio-rénal (Soc. derm. et syph., 18 novembre 1926).
- Mattas.* — Purpura post-arsenobenzolique au cours du traitement de la syphilis. Thèse de Paris, 1923.
- Macocchi.* — Erythrodermie et purpura salvarsanique morte après la première injection de 0,10 de néosalvarsan (Giornale italiano di der. sifilis, fasc. 2, avril 1925).

- May.* — Anémie aiguë post-arsenobenzolique (Soc. méd. Hôp. Paris, 17 mai 1923).
- Moore et Fooley.* — Serious reactions from the salvarsan and diarsenol brands of arsphenannium (Arch. of. derm. and Syph., janvier 1928, page 25).
- Mouquin et Fleury.* — Deux cas d'agranulocytose chez des syphilitiques traités par le novarsenobenzol et le bismuth (Soc. méd. des Hôp., 7 juin 1929).
- Norza.* — Contribution à l'étude des anémies graves consécutives aux injections de novarsenobenzol. Thèse de Paris, 1926.
- O'Leary.* — Acute purpura hemorrhagica a complication in the tréatment of syphilis (Amer. J. syphilis, 1925, page 219).
- Perrin.* — Agranulocytose post-arsenobenzolique avec anémie et hémorragie (Bull. soc. m. hôp., 18 janvier 1929).
- Pouzin.* — Agranulocytore post-arsenobenzolique (Soc. méd. des hôp., 21 décembre 1928).
- Pouzin-Malegne.* — Agranulocytose post-arsenobenzolique (Presse médicale, 2 janvier 1929).
- Proskan.* — Les purpuras post-arsenobenzoliques (Ann. des mal. Vénér., XXI, 1926, page 79).
- Rabut et Ouri.* — Purpura post-arsenobenzolique (Presse Médicale, 20 septembre 1922).
- Schultz.* — Die agranulocytose (Med. Klin., 1925, n° 44, page 1640).
- Schultz.* — Meure Erfahrung über agranulocytose (Munch. med. Woch., 1928, t. LXXV, page 1667).
- Selling.* — Purpura hem. ou au benzol (John. Hopkin hosp. Bull., 1910, page 33).
- Sicard.* — Hémorragie post-novarsenicale homo-hémothérapie sous-cutanée (Soc. med. Hôp. de Paris, 1922, page 1415).
- Sicard.* — Anémie aplastique post-arsenobenzolique (Thèse de Paris, 1926).
- Sicard et Bloch.* — Arsenobenzol et hématopoïèse (Biologie, 14 décembre 1910).
- Simon (Cl.).* — Agranulocytose (Bulletin Médical, 1929, page 244).
- Tzanck et Flandin.* — Action anticoagulante des infections intra-veineuse d'arsenobenzènes (Société de Biologie, 22 janvier 1921).

- Tzanck.* — Incoagulabilité sanguine in vitro par les arsenobenzènes (Société de Biologie, 22 janvier 1921).
- Vauthey.* — Quelques considérations sur l'étiologie et la pathogénie des accidents sanguins des arsenobenzènes (Le Monde Médical, 1^{er} août 1929).
- Weil et Ischwall.* — Anémie aplastique hémorragipare post-arsenobenzolique (Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1922, n° 30, page 1424).
- Les états hémorragipares post-arsenobenzoliques (Presse Médicale, 1923, n° 60).
- Wedel et Giraud.* — Anémie pernicieuse aplastique post-novarsenobenzolique avec hémorragie, purpura et atteinte hépatique (Annal. de dermat. et syph., déc. 1923).
- Widal et Bertrand Fontaine.* — Anémie aplastique grave associée à un syndrome purpurique survenu à la suite d'injection de Novar (Soc. Méd. Hôp. de Paris, 1926, n° 21, page 980).

